

# **Indikationen, Technik und frühe Ergebnisse nach Leberresektionen**

Analyse in einem "high volume" - Zentrum  
über einen Zeitraum von zwanzig Monaten

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

2008

von Diana Barth  
geboren am 10.12.1982 in Erfurt

Gutachter:

1. Prof. Dr. U. Settmacher, Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. S. Schultze-Mosgau, Universitätsklinikum Jena
3. Prof. Dr. Th. Steinmüller, DRK Kliniken Berlin Westend

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.04.2009

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ASA</b>	American Society of Anaesthesiologists
<b>ASAT</b>	Aspartataminotransferase
<b>CCC</b>	Cholangiocelluläres Carzinom
<b>COPD</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CUSA</b>	Ultraschall Dissektion
<b>CVVHD</b>	Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
<b>E.</b>	Echinococcus
<b>E/J</b>	Einwohner/Jahr
<b>ERC</b>	Endoskopisch retrograde Cholangiographie
<b>et al.</b>	et alii (und andere)
<b>FNH</b>	Fokale noduläre Hyperplasie
<b>GLDH</b>	Glutamatdehydrogenase
<b>GSA</b>	Galactosyl-Albumin
<b>HCA</b>	Hepatocelluläres Adenom
<b>HCC</b>	Hepatocelluläres Carzinom
<b>ICD 10</b>	Diagnosenkodierungsschlüssel der Krankenhäuser
<b>ITS</b>	Intensivstation
<b>li</b>	links
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NN</b>	Nebenniere
<b>n.u.</b>	nicht untersucht
<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie
<b>re</b>	rechts
<b>SA</b>	Standardabweichung
<b>UICC</b>	Union internationale contre le cancer
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>ZVD</b>	Zentraler Venendruck

## Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	1
Zusammenfassung.....	5
1. Einführung.....	7
1.1 Historie.....	7
1.2 Klinische Leberanatomie.....	8
1.3 Operationsindikationen für die Leberchirurgie.....	9
1.3.1 Primäre benigne Lebertumoren.....	9
Leberhämangiom.....	9
Fokale noduläre Hyperplasie (FNH).....	9
Hepatocelluläres Adenom (HCA).....	10
Leberzysten.....	10
1.3.2 Primäre maligne Lebertumoren.....	10
Hepatocelluläres Karzinom (HCC).....	10
Cholangiocelluläres Karzinom (CCC).....	11
Gallenblasenkarzinom.....	11
1.3.3 Sekundäre maligne Lebertumoren.....	12
1.3.4 Stellenwert der chirurgischen Therapie im Behandlungskonzept.....	13
1.4 Präoperative Diagnostik.....	13
1.4.1 Sonographie.....	13
1.4.2 Computertomographie.....	14
1.4.3 Magnetresonanztomographie (MRT).....	14
1.4.4 Positronenemissionstomographie (PET).....	14
1.4.5 Funktionsdiagnostik.....	15
1.4.6 Präoperative Planung.....	16
1.5 Einteilung der Leberresektionen.....	16
1.6 Dissektionstechniken.....	17
1.6.1 Fingerquetsch-Technik.....	17
1.6.2 Scherendissektion.....	17
1.6.3 CUSA.....	18

1.6.4	Hydrojet (Jet-cutter) .....	18
1.6.5	Hilusokklusion (Pringle-Manöver).....	18
1.7	Präoperative Konditionierung .....	19
1.8	Präoperative Risikofaktoren .....	21
1.9	Komplikationen.....	22
2.	Ziele der Arbeit .....	23
3.	Material und Methoden.....	25
3.1	Patienten .....	25
3.2	Materialien.....	25
3.3	Methoden .....	26
3.4	Statistik.....	28
4.	Ergebnisse .....	29
4.1	Patientenkollektiv: Alter, Indikationen und chirurgische Therapie .....	29
4.2	Vergleich der Leberresektionsgruppen.....	31
4.2.1	Präoperative Einflussfaktoren .....	31
4.2.1.1	Geschlecht.....	31
4.2.1.2	Komorbidität.....	31
4.2.1.3	Leberparenchymqualität .....	33
4.2.1.4	Präoperative Intervention an der Leber .....	34
4.2.2	Operationsverlauf.....	35
4.2.3	Postoperativer Verlauf.....	36
4.2.3.5	Postoperative Krankenhausverweildauer .....	36
4.2.3.6	Postoperative Komplikationen .....	37
4.2.3.7	Mortalität nach Leberresektionen.....	41
4.3	Vergleich innerhalb der Gruppe ausgedehnter Leberresektionen (erweiterte Hemihepatektomie und Trisektorektomie).....	44
4.3.1	Indikationen der chirurgischen Therapie .....	44
4.3.2	Präoperative Einflussfaktoren .....	44
4.3.3	Präoperative Behandlung.....	46

4.3.4	Operationsverlauf und intraoperative Einflussfaktoren.....	46
4.3.5	Postoperative Einflussfaktoren.....	48
4.3.6	Postoperative Komplikationen nach Majorresektionen.....	48
4.3.7	Postoperative Aufenthaltsdauer nach Majorresektionen .....	50
4.3.8	Mortalität nach Majorresektionen .....	51
4.4	Analyse erfasster Einflussfaktoren auf die manifeste Komplikationsrate....	52
4.5	Vergleich der postoperativen Laborwerte.....	55
5.	Diskussion.....	59
5.1	Präoperatives Risikoprofil des Patientenkollektives .....	59
5.2	Einfluss intraoperativer Faktoren auf den postoperativen Verlauf nach Leberresektionen .....	62
5.3	Postoperativer Verlauf nach Leberresektionen .....	65
5.3.1	Postoperative Aufenthaltsdauer nach Leberresektionen.....	65
5.3.2	Verlauf laborchemischer Funktionsparameter nach Leberresektionen	67
5.4	Komplikationen und Mortalität nach Leberresektionen.....	70
5.4.1	Komplikationen nach Leberresektionen .....	70
5.4.2	Revisionseingriffe nach Leberresektionen .....	77
5.4.3	Mortalität nach Leberresektionen .....	78
6.	Schlussfolgerungen.....	80
7.	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	82
8.	Anhang.....	98
8.1	Lebenslauf.....	98
8.2	Danksagung .....	99
8.3	Ehrenwörtliche Erklärung .....	100

## Zusammenfassung

Die chirurgische Behandlung von Lebererkrankungen ist heute ein etabliertes Therapieverfahren. Insbesondere die Metastasenchirurgie und die Resektion primärer maligner Lebertumoren nehmen einen hohen Stellenwert ein.

Ziel ist es, auch Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung ein chirurgisches Therapiekonzept anzubieten, da es bisher in kurativer Intention keine Alternativen gibt. Gerade die erweiterte Hemihepatektomie oder Trisektorektomie, bei denen ein sehr großer Teil der Leber entfernt wird, sind mit Risiken und Komplikationen behaftet. Gegenstand dieser Arbeit ist die retrospektive Analyse der Daten von 190 Patienten, welche sich vom 01.05.2004 bis zum 31.12.2005 am Universitätsklinikum Jena, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, einer Leberresektion unterzogen haben. Dabei sollte im Sinne des Qualitätsmanagements die zentrumseigene Verteilung von präoperativen Risikofaktoren sowie peri- und unmittelbar postoperativen Komplikationen dargestellt werden. 108 Patienten (56,8%) waren weiblichen, 82 (43,2%) männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter betrug 56 Jahre (range 19-80). Nach dem Ausmaß der Leberresektion wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: erweiterte Hemihepatektomien und Trisektorektomien (n = 55),
- Gruppe 2: Hemihepatektomien (n = 70),
- Gruppe 3: Mono- und Bisegmentektomien (n = 65).

Signifikante Häufigkeitsunterschiede vorbestehender Einflussfaktoren existierten für den Diabetes mellitus und für die ASA-Klassifikation. Patienten der Gruppe 3 wiesen am häufigsten einen Diabetes mellitus auf (23,1%). Sowohl in der Gruppe der kleinen Leberresektionen als auch in der Gruppe der Majorresektionen fanden sich jeweils 48% bzw. 36% der Patienten im ASA Stadium 3-4. Erwartungsgemäß zeigte sich ein Trend zum längeren Aufenthalt nach Trisektorektomien und erweiterten Hemihepatektomien. Bei 55 der 190 Patienten traten insgesamt 75 Komplikationen auf. Daraus resultiert eine Komplikationsrate von 28,9%. Das Galleleck bzw. das infizierte Biliom war mit 15,8% die am häufigsten vorkommende Komplikation.

In der Gruppe der Majorresektionen erfolgte eine zusätzliche Unterscheidung zwischen erweiterter Hemihepatektomie und Trisektorektomie. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede im Hinblick auf die allgemeine Komplikationsrate sowie die Leberinsuffizienz. Nach Trisektorektomien traten in 11 von 17 Fällen (64,7%) Komplikationen auf, nach erweiterter Hemihepatektomie nur in 7 von 38 Fällen (18,4%). Prädiktive Einflussfaktoren für die Erhöhung der Komplikationsrate in allen drei Gruppen waren die ASA-Klassifikation, die Parenchymqualität der Leber, die Indikation (maligne oder benigne Erkrankung) und die intraoperative Resektion des Gallengangs oder der Pfortader. Für die Gruppe der Majorresektionen war der wichtigste Risikofaktor die Art der Leberresektion (erweiterte Hemihepatektomie oder Trisektorektomie). Nach Trisektorektomien traten signifikant mehr Komplikationen auf ( $\alpha = 0,001$ ). Im Wesentlichen stimmt dies mit den in internationalen Studien bestimmten Faktoren zur Risikoabschätzung überein.

Die Komplikationsrate für die Gesamtgruppe liegt mit 28,9% in einem international vergleichbaren Bereich.

Innerhalb der letzten zwei Dekaden ist die Mortalität nach Leberresektionen deutlich gesunken. In der vorliegenden Arbeit ergab sich eine Mortalitätsrate von insgesamt 4,2% (8 Patienten). Als anzunehmende Ursache zeigt sich die nach ausgedehnten Leberresektionen deutlich reduzierte hepatische Reserve, mit denkbarer Folge einer Leberinsuffizienz, Galleleckagen und septischen Komplikationen.

Schlussfolgernd müssen Strategien entwickelt werden, um die Ergebnisse der chirurgischen Therapie, insbesondere im Hinblick auf Morbiditäts- und Mortalitätsraten nach Majorresektionen weiter zu senken.

Die präoperative „Risiko-Nutzen-Relation“ sollte individuell auf jeden Patienten abgestimmt werden. Weiterentwickelte präoperative Scoring-Systeme könnten helfen, Risikopatienten bereits präoperativ zu identifizieren.



# 1. Einführung

## 1.1 Historie

Die Geschichte der Leberchirurgie reicht bis in die Antike zurück. Die Griechen stellten die Leber als Organ der Blutbildung dar und die ersten chirurgischen Eingriffe wurden unternommen, indem man versuchte Leberabszesse und Traumata zu behandeln.

In den folgenden Jahrhunderten wurde zunehmend Wissen über Anatomie und Physiologie gewonnen. Versalius sammelte neue Erkenntnisse über die Anatomie der Leber bei menschlichen Sektionen. Glisson beschrieb erstmals sehr spezifisch die Struktur und Funktion der Leber, insbesondere im Hinblick auf die Gefäßanatomie. Er erkannte die Gliederung der portalen Trias.

Erst im 19. Jahrhundert erfolgte die erste erfolgreiche linksseitige Leberresektion durch Langenbuch 1887 in Berlin. In dieser Zeit stellte die nicht ausreichende Blutungskontrolle mit ihren schwerwiegenden Komplikationen das größte Problem der Chirurgen dar.

Wichtige weiterführende Erkenntnisse kamen in den folgenden Jahren von Pringle, Pensky, Ponfick und Cantlie: Prinzipien der Leberregeneration, Blutungskontrolle und Homoöstase sowie Unterbindung der Gefäßzuflüsse. Damit waren bedeutende Grundlagen für eine erfolgreiche Leberresektion entwickelt. Hinzu kamen die Einführung der Vollnarkose und der Antisepsis (Foster 1991).

Meilensteine in der Leberchirurgie stellten im 20. Jahrhundert die erste erfolgreiche linksseitige Hemihepatektomie 1911 sowie die erste erfolgreiche rechtsseitige Hemihepatektomie 1945 und die erste erfolgreiche Lebertransplantation von Starzl 1963 dar (Hardy 1990).

In den letzten Jahren entwickelte sich die Leberchirurgie durch neue Dissektionstechniken zu einem weitgehend standardisierten Verfahren.

## 1.2 Klinische Leberanatomie

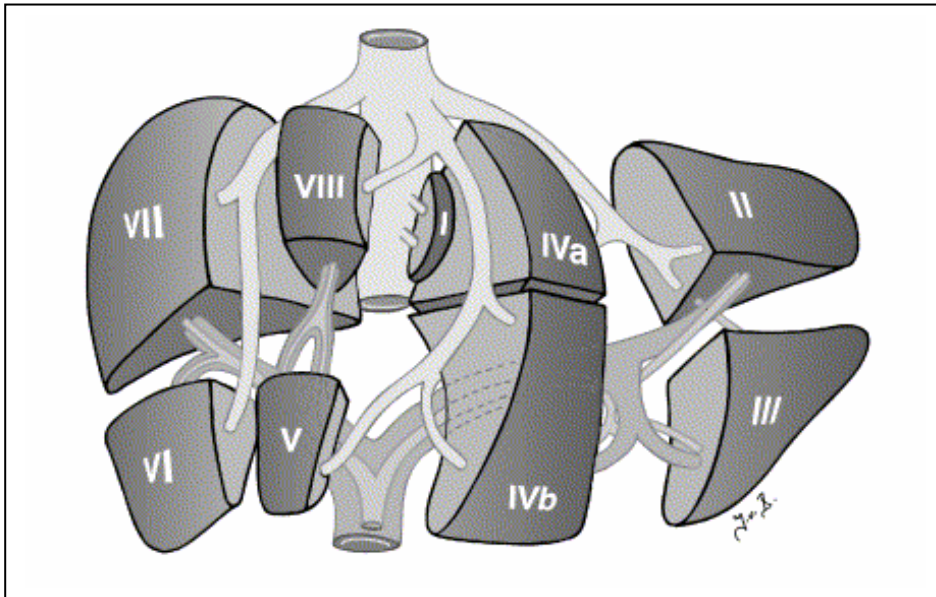


Abbildung 1: Segmenteinteilung nach Couinaud (Fischer et al. 2005)

Die Leber als zentrales Stoffwechselorgan ist mit ihrem Gewicht von circa 1,5 kg mit 2,5% am Körpergewicht eines Erwachsenen beteiligt. Sie ist die größte Drüse des menschlichen Körpers. Von großer Bedeutung für die Entwicklung der Leberchirurgie ist die 1954 durch C. Couinaud eingeführte Gliederung der Leber in acht Segmente. Couinaud nutzte die Pfortader und ihre Aufzweigungen als Grundgerüst für seine Gliederung. Die weitere Unterteilung erfolgt durch die Lebervenen. Funktionelle Details werden dabei mit einbezogen (Couinaud 1957). In situ muss allerdings die Embryonalentwicklung der Leber beachtet werden, welche eine Verschiebung der Segmente nach sich zieht (Delattre et al. 2000). Anzumerken sind daneben die individuellen anatomischen Gegebenheiten und die nicht unerhebliche Variationsbreite der Größe der Segmente, beispielsweise aufgrund chronischer Lebererkrankungen. Bei der Gefäßversorgung der Leber liegt eine Variation der arteriellen Strombahn in einer Häufigkeit von 40% vor (Sahani et al. 2002). Diese kann bedingt sein durch aberrierende oder akzessorische Gefäße. Eine einfache Durchtrennung erfolgt bei akzessorischen Gefäßen, während sich der Umgang mit dystopen Gefäßen schwieriger darstellt. Die dystope rechte Leberarterie aus der Arteria mesenterica superior und die dystope linke Leberarterie aus der Arteria gastrica sinistra stellen, mit jeweils etwa 15%, die häufigsten Varianten dar.

### 1.3 Operationsindikationen für die Leberchirurgie

Chirurgische Eingriffe an der Leber haben sich als Therapie verschiedener primärer und sekundärer maligner Tumore, einiger gutartiger Tumore und anderer Konditionen etabliert (Scheele 2001). Die Differentialdiagnose fokaler Tumoren ist nicht immer einfach. Nachfolgend wird eine Einteilung aufgeführt.

#### 1.3.1 Primäre benigne Lebertumoren

Bei benignen Lebertumoren steht die chirurgische Therapie nicht an erster Stelle. Sie wird häufig erst beim Auftreten von Komplikationen, zum Beispiel Schmerzen, Kompressionserscheinungen und Blutungen notwendig. Eine Ausnahme stellt das Leberzelladenom dar. Aufgrund des ungeklärten Risikos einer malignen Entartung sollte es immer reseziert werden.

#### **Leberhämangiom**

Das Leberhämangiom, eine angeborene kongenitale Gefäßanomalie, ist der häufigste benigne Lebertumor. Obwohl das weibliche Geschlecht mit 70% ein höheres Risiko besitzt, an einem Hämangiom zu erkranken als das männliche, stellten Kim et al. keinen Zusammenhang zwischen Östrogenen und Progesteron und einer daraus resultierenden Wachstumssteigerung fest (Kim et al. 2006). Die in der Regel asymptomatischen Tumoren sind häufig Zufallsbefunde.

Zwei Subtypen werden unterschieden: einerseits kleine kapilläre und andererseits große (> 4 cm) und seltenere kavernöse Riesenhämangiome (Herman et al. 2005).

#### **Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)**

Die FNH ist der zweithäufigste benigne Tumor der Leber. Sie tritt bevorzugt bei Frauen (80%) zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr auf. Größer als 5cm wird die FNH selten (Vilgrain 2005). Da die Patienten in der Regel beschwerdefrei sind und eine FNH keine Präkanzerose darstellt, ist eine chirurgische Therapie nur in Ausnahmefällen, bei klinischen Beschwerden und unsicherer Tumorentität, erforderlich. Es wurde ein Zusammenhang mit der Einnahme von Kontrazeptiva vermutet, konnte jedoch nicht bestätigt werden (Mathieu et al. 2000).

## **Hepatocelluläres Adenom (HCA)**

Das HCA ist ein epithelialer benigner Lebertumor. Ein ätiologischer Zusammenhang mit der Einnahme von Kontrazeptiva ist erwiesen (van Damme und Desmet 1985). Das Adenom ist im Vergleich zu den anderen benignen Tumoren mit einer hohen Komplikationsrate behaftet, die etwa 1/3 der Patienten betrifft. Symptomatisch werden HCA durch unspezifische Schmerzen und Druckgefühl oder durch einen akuten Verlauf mit Ruptur und Blutung. Aufgrund der hohen Komplikationsneigung, dem Risiko zur malignen Entartung (rund 10%) und der erschwerten Differentialdiagnose zum HCC sollte eine Leberresektion als Therapie erfolgen (Dietrich et al. 2005).

## **Leberzysten**

Bei den Leberzysten werden die nicht-parasitären von den parasitären Zysten unterschieden. Nicht-parasitäre Zysten sind relativ selten und machen kaum Beschwerden. Erst bei Größenprogredienz kann es zu Druck- und Spannungsgefühl oder Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit kommen. Als Therapie erfolgt eine Enukleation oder Entdachung der Zysten mit Drainage. Dies kann in den meisten Fällen laparoskopisch durchgeführt werden, da dieses Verfahren mit geringen Komplikationen behaftet ist (Katkhouda et al. 1999). Parasitäre Zysten durch *E. granulosus* oder *E. multilocularis* sind ebenfalls meist asymptomatisch. Als Therapie ist zum einen die Zystektomie, zum anderen die Perizysektomie mit Entfernung der Wirtskapsel, und zum dritten die Leberresektion, je nach Größe der Zyste, möglich (Buttenschoen und Buttenschoen 2003).

### **1.3.2 Primäre maligne Lebertumoren**

## **Hepatocelluläres Karzinom (HCC)**

Das HCC ist eine der häufigsten malignen Erkrankungen weltweit, der häufigste maligne Primärtumor der Leber und vorherrschend in Südasien und Afrika.

Jedoch auch in den westlichen Ländern ist die Inzidenz in den letzten Jahren steigend, allein in den USA von 1976 bis 1995 um rund 40%. In Europa treten 3-5 Fälle pro 100000 Einwohner und Jahr auf (El-Serag und Mason 1999). In Hongkong und Japan werden jährlich mehr als 35 neue Fälle pro 100000 Einwohnern gezählt (El-Serag 2001).

Ein Risikofaktor für das HCC ist die manifeste Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie, insbesondere durch die viralen Hepatitiden B und C. Bei Vorhandensein einer chronischen viralen Hepatitis steigt das Risiko an einem HCC zu erkranken um circa 34%, in Kombination mit einer Zirrhose ergibt sich ein Relatives Risiko von 119% für das HCC (Kuper et al. 2001). Als mögliche Behandlungsmethoden mit kurativem Ansatz bieten sich die Leberresektion und die Lebertransplantation an. Bei Patienten ohne zugrunde liegende Zirrhose wird immer eine Leberresektion angestrebt. Für Patienten mit vorhandener Leberzirrhose stellt die Lebertransplantation die bessere Alternative dar. Eine spezifische Selektion der Patienten sollte in einem frühen Stadium erfolgen (Bismuth et al. 1999).

Die Rezidivrate ist auch nach Leberresektion sehr hoch und wird in der Literatur als 5-Jahres-Rezidivrate um 50-80% angegeben (Lee et al. 2006, Hashimoto et al. 1994, Nagasue et al. 1993).

Am häufigsten treten Rezidive in der Restleber auf, extrahepatische Rezidive kommen weniger häufig vor. Bei nicht resektablen intrahepatischen Befunden ist grundsätzlich die Lebertransplantation zu erwägen.

### **Cholangiocelluläres Karzinom (CCC)**

Das CCC ist der zweithäufigste primär maligne Lebertumor nach dem HCC. Die ätiologischen Ursachen des CCC sind weitgehend unbekannt.

Da keine charakteristischen Frühsymptome vorhanden sind, werden die Tumoren häufig erst spät entdeckt. Eine Unterteilung erfolgt in das intrahepatische und das extrahepatische CCC. Zur kurativen Behandlung des CCC stehen derzeit nur chirurgische Maßnahmen zur Verfügung, da sie die einzige Chance für ein Langzeitüberleben bieten (Royaie et al. 1998, Cherqui et al. 1995).

### **Gallenblasenkarzinom**

Das Gallenblasenkarzinom muss vom CCC abgegrenzt werden. Beide zeigen unterschiedliche Wachstumsverhalten und dadurch bedingt auch verschiedene Therapieansätze. Das Gallenblasenkarzinom ist ein seltenes Karzinom. Es sind häufiger Frauen als Männer betroffen. Die Leberresektion ist der einzige kurative Therapieansatz (Puhalla und Laengle 2006).

### **1.3.3 Sekundäre maligne Lebertumoren**

Lebermetastasen sind die häufigsten bösartigen Tumoren der Leber, gefolgt vom HCC und CCC, da die Leber den bevorzugten Absiedlungsort von Organmetastasen darstellt. Metastasen aus dem Gastrointestinaltrakt stehen dabei, aufgrund der Drainage über die Pfortader, an erster Stelle. Andere Tumoren, die ebenfalls in die Leber metastasieren, sind: das Mammakarzinom, das Nierenzellkarzinom, Lungenkarzinome, Neuroendokrine Tumoren und Karzinome des Genitaltrakts.

Die Streuung der Tumoren in die Leber kann über die vier klassischen Ausbreitungswege erfolgen: portal, arteriell, lymphogen und per continuitatem.

Selten werden Metastasen aufgrund von Symptomen wie Schmerzen oder Druckgefühl entdeckt. Häufig erfolgt die Diagnose bei der weiteren Abklärung eines bereits diagnostizierten Primärtumors und im Rahmen der Tumornachsorge.

Patienten mit kolorektalen Tumoren entwickeln im individuellen Krankheitsverlauf in bis zu 50% der Fälle Metastasen in der Leber (McLoughlin et al. 2006). Bei 15-25% werden diese Metastasen gemeinsam mit dem Primärtumor diagnostiziert (Noguera et al. 2005). Bei circa einem Drittel dieser Patienten bleiben die Lebermetastasen die einzige metastatische Absiedlung (Lise et al. 2003). Als Therapieoption, die ein Langzeitüberleben ermöglicht, bietet sich zum heutigen Zeitpunkt nur die Leberresektion an (Tanaka et al. 2006). Mehrere Studien zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 58% (Curley et al. 2005, Abdalla et al. 2004), bei einer postoperativen Letalität, die unter 5% liegt und eine Überlegenheit gegenüber alleiniger Chemotherapie besitzt (Ferrero et al. 2004, Stewart et al. 2004). Im Vergleich dazu liegt das mediane Überleben bei Patienten ohne Behandlung je nach Ausgangsbefund bei 4 - 9 Monaten (Noguera et al. 2005). Das Leberversagen stellt bei diesen Patienten die häufigste Todesursache dar. Die Indikation zur Leberresektion ist abhängig von dem Primärtumor, der extrahepatischen Metastasierung und der Resektabilität des Leberbefundes. Kontraindikationen für einen resezierenden Lebereingriff stellen folgende Kriterien dar: nichtresektabler Primärtumor, zu geringes erwartetes Restlebertumorenvolumen (unter 20-30% abhängig von der Leberparenchymqualität), manifeste Leberinsuffizienz und der schlechte Allgemeinzustand des Patienten (Poston et al. 2005). Nach erfolgter Resektion erleiden 50% der Betroffenen ein Rezidiv in der Restleber oder extrahepatische Metastasen. Abdalla et al. berichteten über ein rezidivfreies Überleben nach fünf Jahren bei einem Drittel ihrer Patienten (Abdalla et al. 2004).

#### **1.3.4 Stellenwert der chirurgischen Therapie im Behandlungskonzept**

Die Leberresektion ist die Therapie der Wahl für viele primäre und sekundäre Tumoren und seltener andere Erkrankungen der Leber, wie beispielsweise Traumata oder Missbildungen. Häufig ist sie die einzige Behandlungsmöglichkeit mit potentiell kurativer Intention. Die Weiterentwicklungen in der Anästhesie und in den chirurgischen Techniken sowie das große Regenerationspotential der Leber haben dazu beigetragen, dass Leberresektionen häufiger durchgeführt werden.

Bei korrekter Indikation mit präoperativer individueller Therapieplanung und Durchführung durch ein erfahrenes Team gilt die Leberresektion als sicheres Verfahren. Somit stellt aktuell die chirurgische Therapie die wichtigste Behandlungsoption von Lebertumoren dar.

### **1.4 Präoperative Diagnostik**

#### **1.4.1 Sonographie**

Mit Hilfe der Sonographie lassen sich nicht nur Raumforderungen in der Leber darstellen, es ist auch eine differenzierte Aussage über die Leberparenchymstruktur möglich. Seit über zehn Jahren sind zur Verbesserung der Sonographie spezifische Kontrastmittel im Einsatz. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Kontrastmittelsonographie für die Diagnostik fokaler Leber-Läsionen und bei der Unterscheidung dieser Läsionen hinsichtlich ihrer Dignität gute Ergebnisse bietet (Hohmann et al. 2003, von Herbay et al. 2004). Dabei erfolgt die Unterscheidung aufgrund der Anreicherung oder Aussparung des Kontrastmittels beziehungsweise aufgrund der unterschiedlichen Kontrastmittelkinetik.

#### **1.4.2 Computertomographie**

Im CT ist es möglich, eine exakte Auskunft über die Lage, Ausdehnung und Größe spezifischer Leberveränderungen zu geben. Zusätzliche Bedeutung gewinnt auch die Schnelligkeit und Reproduzierbarkeit der Befunde. Im Spiral-CT ermöglichen sehr geringe Schichtdicken die Detektion sehr kleiner Befunde. Kontrastmittel, im Besonderen das Angio-CT, steigern die Aussagekraft des CT und können bei der präoperativen Planung von Nutzen sein. Dadurch ist es möglich, den Tumor und seine Lage genau mit der individuellen Anatomie in Beziehung zu setzen (Sahani et al. 2004). Inzwischen sind auch 3D-Darstellungen des Befundes und der Gefäßanatomie möglich. Unterschiedliche Studien, die sich mit der diagnostischen Aussagekraft des CT's in Bezug auf Leberläsionen beschäftigten, stellten Sensitivitäten bis zu 77% und Spezifitäten bis zu 88% fest. Somit ist das CT ein unverzichtbares diagnostisches Mittel sowie eine Bereicherung in der Operationsplanung (Jung et al. 2005, Huang et al. 2006).

#### **1.4.3 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Das MRT gehört nicht zur obligaten Basisdiagnostik von Leberläsionen, nimmt aber bei spezifischen Fragestellungen einen wichtigen Platz ein. Neue Techniken ergänzen das MRT in seiner Aussagekraft. Zu nennen sind hier die 3D-Bildgebung, die sich in der Diagnostik von Leberläsionen als hilfreich erweist (Lee et al. 2000), und die Entwicklung neuer leberspezifischer Kontrastmittel (Schaible et al. 2001). Eine differenzierte Aussagekraft für chirurgische Maßnahmen bietet zusätzlich die MR-Angio und die MR-Cholangiographie.

#### **1.4.4 Positronenemissionstomographie (PET)**

Für die onkologische Diagnostik rückt das PET immer mehr in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit, denn neue Entwicklungen haben zu einer Verbesserung der Technik geführt (Dimitrakopoulou-Strauss und Strauss 2006). Am Beispiel von Lebermetastasen zeigte das PET in unterschiedlichen Studien Sensitivitäten von bis zu 90% (Kinkel et al. 2002).



Dabei ist aber zu erwähnen, dass die Darstellung der zugrunde liegenden anatomischen Details nicht in ausreichendem Maße möglich ist. Aus diesem Grund werden zunehmend PET-CT's durchgeführt, um die Vorteile beider Methoden zu nutzen. Die gefundenen Läsionen können dadurch den anatomischen Details besser zugeordnet werden (Bockisch et al. 2006).

#### **1.4.5 Funktionsdiagnostik**

Verschiedene Studien haben sich mit der postoperativen Leberinsuffizienz beschäftigt und gezeigt, dass sie in bis zu 20% nach Leberresektionen auftritt (Benzoni et al. 2007, Hsieh et al. 2006, Ohwada et al. 2006).

Um ausgedehnte chirurgische Resektionen durchzuführen ist es wichtig, Leberfunktion und Parenchymqualität bereits präoperativ einzuschätzen.

Zur Funktionsdiagnostik steht eine Reihe von Basistests zur Verfügung.

Die orientierende Beurteilung der Syntheseleistung erfolgt über verschiedene Laborparameter, wie beispielsweise die Cholinesteraseaktivität, Albumin und die Thromboplastinzeit. Werte, wie Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyl-Transpeptidase und Alanin Aminotransferase besitzen weiterhin Bedeutung für die postoperative Beurteilung der Leberfunktion (Lau et al. 1997).

Und das Risiko einer postoperativen Leberinsuffizienz zu minimieren werden valide Tests benötigt, die die funktionelle Reserve der Leber feststellen. Zur Einschätzung der Hepatozytenfunktion scheinen die Indocyanin-Clearance (ICG)-Messung (Poon und Fan 2004, Capussotti et al. 2004) und die GSA Szintigraphie (Herfarth 2001) geeignet zu sein.

Indocyanin, ein organischer Farbstoff, wird über einen Carrier-vermittelten Mechanismus in die Galle extrahiert und unterliegt nicht dem hepatischen Kreislauf. Die Extraktionsrate des Farbstoffs unterliegt der ATP-Konzentration und korreliert somit mit dem hepatischen Energiestatus (Mullin et al. 2005).

Bei der GSA Szintigraphie wird ein Rezeptormarker benutzt (99mTc-DTPA-Galactosyl-Albumin), der spezifisch an Rezeptoren der Hepatozyten bindet. Somit kann die Leberleistung direkt abgeschätzt werden.

#### 1.4.6 Präoperative Planung

3D-Darstellungen und Operationsplanungsprogramme könnten in Zukunft sinnvolle Erweiterungen in der präoperative Diagnostik und Planung von Leberresektion werden. Resektionen mit optimalem Sicherheitsabstand durchzuführen, ohne devaskularisierte Abschnitte zurückzulassen, sollte das Ziel der chirurgischen Therapie sein. Explizite allgemeine anatomische Kenntnisse werden durch Daten aus CT- und MRT-Untersuchungen erweitert, um ein individuelles Modell von Gefäßversorgungsgebieten, Tumorausmaß und Volumina zu bestimmen. Die Zusammenfassung der Daten soll dem Chirurgen ein optimales Resektionsausmaß mit den zu resezierenden Gefäßen zeigen. Durch die 3D-Simulation wird die räumliche Vorstellungskraft verbessert (Lamade et al. 1999).

#### 1.5 Einteilung der Leberresektionen

Im Jahre 2000 wurde mit der Brisbane Klassifikation eine Vereinheitlichung in der Leberchirurgie eingeführt. Dies ermöglicht eine Vereinfachung der Vergleichbarkeit chirurgischer Eingriffe (Strasberg 2005). In der Tabelle 1 wird die Brisbane Klassifikation dargestellt. Die folgende Arbeit bezieht sich auf diese Klassifikation.

Tabelle 1: Leberresektionen unterteilt nach der Brisbane Terminologie (bei der erweiterten Hemihepatektomie werden Segment IVa und IVb als einzelne Segmente betrachtet)

<b>Couinaud Segmente</b>	<b>Leberresektion</b>
Segment 5-8 (+/- Segment1)	Hepatektomie rechts oder Hemihepatektomie rechts
Segment 2-4 (+/- Segment1)	Hepatektomie links oder Hemihepatektomie links
Segment 4-8 (+/- Segment 1)	Trisektorektomie rechts oder Erweiterte Hepatektomie rechts
Segment 2,3,4,5,8 (+/- Segment 1)	Trisektorektomie links oder Erweiterte Hepatektomie links
Eins von Segment 1–8	Segmentektomie
Zwei zusammenhängende Segmente von 1-8	Bisegmentektomie

Bei der Leberresektion werden grundsätzlich die typische Leberresektion und die atypische Leberresektion unterschieden. Typische Resektionen orientieren sich an den Couinaud Segmenten und damit an den portal- und lebervenösen Strukturen.

Die Segmentresektion kann genutzt werden, um kleinere periphere Läsionen zu entfernen. Die Hemihepatektomie folgt der Pfortaderteilung in ihren rechten und linken Ast. Da beide Hälften nicht die gleichen Volumina besitzen, ist die Hemihepatektomie rechts der Eingriff, bei dem mit rund 65% mehr Lebervolumen entfernt wird. Von der erweiterten Hemihepatektomie bzw. der Trisektorektomie existieren ebenfalls eine rechte und eine linke Form. Keilexzisionen oder Enukeationen gehören zu den atypischen, nicht anatomischen Leberresektionen. Ihre Anwendung ergibt sich meist bei benignen Erkrankungen, da in diesem Fall kein Sicherheitsabstand eingehalten werden muss. Zu bedenken ist jedoch die höhere Blutungsgefahr als bei anatomischen Resektionen. Im Zusammenhang mit der Leberresektion kann die Resektion hilärer Strukturen, wie Gallengang, Pfortader, Arterien oder Vena cava, erforderlich werden.

## 1.6 Dissektionstechniken

### 1.6.1 Fingerquetsch-Technik

Die Fingerquetsch-Technik stammt aus den Anfängen der Leberchirurgie und wurde erstmals von Lin et al. dargestellt (Lin et al. 1958). Dabei werden die Finger benutzt, um das Lebergewebe zu zerquetschen. Es kommen die stabilen Gangstrukturen zum Vorschein, die ligiert werden. Durch die Anwendung von feinen Klemmen statt den Fingern wurde das Verfahren weiter entwickelt.

### 1.6.2 Scherendisektion

Die Scherendisektion stellt eine modifizierte Form der Klemmenteknik dar. Das Leberparenchym wird mit der geschlossenen Schere auseinander geschoben, verbleibende Blutgefäße und Gallengänge werden durch Metallclips verschlossen, umstochen oder ligiert (Lin 1974).

### **1.6.3 CUSA**

Für das CUSA-Verfahren werden die technischen Möglichkeiten des Ultraschalls genutzt. In Abhängigkeit von Frequenz und Amplitude des applizierten Ultraschalls kann eine Fragmentation des Gewebes erreicht werden (Rau et al. 2001). Durch Aspiration wird das fragmentierte Gewebe entfernt. Eine Gewebsspezifität und damit eine Schonung von Gangstrukturen kann mit Hilfe der Amplitude und Frequenz des Ultraschalls geregelt werden (Rau et al. 2001). Die Gangstrukturen werden ligiert oder durch Clips verschlossen. Verglichen mit herkömmlichen Techniken, bietet die CUSA eine effiziente Methode mit geringer Operationsdauer und signifikanter Reduktion des Blutverlustes (Storck et al. 1991).

### **1.6.4 Hydrojet (Jet-cutter)**

Das Prinzip des Hydrojets basiert auf einem dünnen Wasserstrahl und hohem Druck, dieser beträgt etwa 20 – 50 bar und wird an die Organstruktur angepasst. Der Druck unterscheidet sich im Gebrauch bei der nicht zirrhotischen Leber und zirrhotisch verändertem Organ um etwa 3 kg/cm<sup>2</sup> (Horie 1989). Um einen geringeren Blutverlust zu erreichen kann ebenfalls der Druck reduziert werden. Der Wasserstrahl wäscht das weiche Lebergewebe heraus und belässt die Gefäßstrukturen und Gallengänge.

### **1.6.5 Hilusokklusion (Pringle-Manöver)**

Bei der Hilusokklusion wird die Durchblutung der Leber durch ein Tourniquet des Ligamentum hepatoduodenale passager unterbrochen. Die Ischämietoleranz der Leber ist abhängig vom Ausgangszustand des Organs. Ein gesundes Organ kann eine Okklusionszeit von einer Stunde gut tolerieren. Bei vorgeschädigten Organen, wie beispielsweise mit Parenchymschäden (Zirrhose, Cholestase), sollte man eine kürzere Okklusionszeit einhalten. Durch die passagere Abklemmung gelingt eine Reduktion des Blutverlustes und somit werden weniger Bluttransfusionen nötig. Gerade bei ausgedehnten Operationen kann das Pringle-Manöver eine sinnvolle Ergänzung sein (Chau et al. 2005, Kimura et al. 2002, Lesurtel et al. 2005). Der Nachteil dieser Technik ist, dass das Leberparenchym geschädigt werden kann, insbesondere wenn die Toleranzzeiten nicht eingehalten werden (Laca et al. 2006). Um dieses Risiko zu minimieren wird heute u.a. eine intermittierende Okklusion empfohlen (Vollmar et al. 1994), oder es wird häufig ohne Hilusokklusion operiert.

## 1.7 Präoperative Konditionierung

Das exakte maximale Ausmaß, das eine Leberresektion annehmen kann, um noch ein angemessenes Ergebnis im Hinblick auf Morbidität und Mortalität zu liefern, bleibt weiterhin unsicher. Es ist aber bekannt, dass sehr kleine Restlebertumoren mit einer hohen Komplikationsrate in Verbindung stehen (Schindl et al. 2005, Yigitler et al. 2003). Das Resektionsausmaß und der Erfolg der Operation sind abhängig von der Qualität des Leberparenchyms und seiner Funktion. Leberverfettung, Fibrose oder Zirrhose haben einen großen Einfluss auf den Ausgang der Operation.

Präoperative Tests helfen Leberparenchymschäden zu erkennen. Die orientierende Beurteilung der Syntheseleistung erfolgt über verschiedene Laborparameter, wie beispielsweise die Cholinesteraseaktivität, Albumin und die Thromboplastinzeit.

Die Sonographie ist ein einfaches und effektives Verfahren um vorhandene Leberparenchymschäden zu erkennen.

Eine Leberbiopsie mit nachfolgender histopathologischer Untersuchung kann einen genauen und exakten Aufschluss der Organstruktur bieten. Bei normaler Leberfunktion ist eine Resektion von bis zu 65 - 70% des Gesamtlebertumors mit einem akzeptablen Nutzen-Risiko-Verhältnis durchführbar. Bei geschädigten Lebern (Steatose, Fibrose, Cholestase) fordern Arbeitsgruppen ein größeres Restlebertumor von mehr als 40% (Azoulay et al. 2000). Bei einer bereits zirrhotisch veränderten Leber mit einer inoptimalen funktionellen hepatischen Reserve sollte ein Resektionsvolumen von 60% in keinem Fall überschritten werden (Lee und Hwang 2005). Gerade für die vollständige Entfernung einer sehr großen Läsion oder einer Läsion mit ungünstiger Lage besteht nicht selten die Gefahr eines zu geringen Restlebertumors oder einer nicht vollständigen Entfernung der Läsion. Um diesen Patienten trotzdem eine Chance auf Kuration zu bieten, wird eine Hypertrophieinduktion der Leber angestrebt.

Grundsätzlich sind zwei Verfahren möglich: zum einen die operative Pfortaderligatur und zum anderen die radiologisch durchzuführende Pfortaderembolisation.

Die Pfortaderligatur beispielsweise kann rechtsseitig zur linksseitigen Hypertrophie durchgeführt werden, um eine erweiterte Hemihepatektomie rechts insbesondere bei kleinem linken Lappen möglich zu machen (Hölscher et al. 2003, Lindner et al. 2006, Nagano et al. 2002).

Nachteile dieses Verfahrens sind Vernarbungen vor der späteren Resektion und die teilweise nicht optimale Erfassung der das Segment IV versorgenden Äste. Komplikationen der Pfortaderembolisation werden in bis zu 5% der Fälle beobachtet und beinhalten Dünndarmileus, Leberdekomensation und Hämobilie (Miyagawa und Kawasaki 2001, de Baere et al. 1996, Azoulay et al. 2000). Die Hypertrophieinduktion kann nach unterschiedlichen Angaben drei bis fünf Wochen in Anspruch nehmen, in den Beobachtungen von de Baere et al. lagen zwischen Embolisation und Resektion im Durchschnitt 32 Tage (von 27 bis 46 Tage) (de Baere et al. 1996). Es resultierten eine Atrophie der embolisierten Segmente und eine Hypertrophie der kontralateralen Seite. Das Ausmaß der Hypertrophie wird durch unterschiedliche Faktoren bestimmt.

De Baere et al. konnten durch die Pfortaderembolisation das funktionelle Restlebertum Volumen je nach Material fast verdoppeln. Die durchschnittliche Wachstumsrate der Restleber lag bei 79% (de Baere et al. 1996). Nagino et al. war es sogar möglich, das Volumen des nicht embolisierten Lappens um 113% zu steigern, jedoch ist dies nicht bei allen Patienten feststellbar. Bei Patienten mit Zirrhose, Steatose, Cholestase oder Diabetes ist mit einem deutlich schlechteren Ergebnis zu rechnen (Nagino et al. 2001). Zu erwähnen ist ebenfalls, dass durch Hypertrophieinduktion nicht nur das Leberwachstum angeregt wird, sondern auch eine Größenzunahme von Metastasen beobachtet worden ist. Dies war bei Hölscher et al. mit rund 60% Größenzunahme der Fall (Hölscher et al. 2003). Für Patienten mit einer präoperativ bestehenden, tumorbedingten Galleabflussbehinderung stellt sich daneben die Gallenwegsdrainage der potentiell verbleibenden Lebersegmente als stärkster Wachstumsreiz dar. Jüngere Studien zeigten, dass das Ergebnis und das Langzeitüberleben von Leberresektionen mit oder ohne Hypertrophieinduktion vergleichbar sind (Lindner et al. 2006, Azoulay et al. 2000).

## 1.8 Präoperative Risikofaktoren

Präoperative Risikofaktoren zu kennen ist entscheidend, um Patienten optimal auf die chirurgische Intervention vorzubereiten und ihr Risiko gegebenenfalls zu minimieren. In der Literatur finden sich folgende Risikofaktoren für eine Leberresektion: Begleiterkrankungen, Organzustand, Alter, Laborwerte (beispielsweise Albumin, ASAT, Bilirubin und Kreatinin) und Geschlecht (Schroeder et al. 2006, Jarnagin et al. 2002, Poon et al. 2004, Shimada et al. 1998).

Für die Abschätzung des grundsätzlichen perioperativen Risikoprofils wird die ASA-Klassifikation (American Society of Anaesthesiologists) verwendet (Wolters et al. 1996). Die Einteilung erfolgt in fünf Risikogruppen:

- ASA I            Gesunder Patient
- ASA II           Leichte Systemerkrankung
- ASA III          Schwere Systemerkrankung und Leistungseinschränkung
- ASA IV          Schwerste Systemerkrankung, konstante Lebensbedrohung
- ASA V          Moribunder Patient, der voraussichtlich 24 Stunden nicht überlebt

## 1.9 Komplikationen

Nach Leberresektionen treten allgemeine postoperative Komplikationen auf, die auch bei anderen abdominalchirurgischen Operationen beobachtet werden. Zu ihnen gehören Infektionen von Bauchhöhle oder Wunde, Pneumonien, Myokardinfarkte oder thromboembolische Ereignisse.

Andere Komplikationen wiederum sind für den Eingriff spezifisch.

Zu ihnen gehören Blutungen, Hämatome, Galleleckagen und Abszesse im Operationsgebiet. Die Galleleckage ist eine relativ häufige Komplikation nach leberchirurgischen Eingriffen. Studien zeigen, dass sie bei rund 5% aller Leberresektionen auftritt und mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung steht (Yamashita et al. 2001, Lam et al. 2001, Tanaka et al. 2002).

Weiterhin sind bei ausgedehnten Eingriffen Lungenödeme, Pleuraergüsse und Aszites häufiger zu beobachten (Thasler et al. 2002). Eine ebenfalls auftretende gefürchtete Komplikation bei ausgedehnten Resektionen ist die Leberinsuffizienz. Sie kann aber auch bei kleineren Eingriffen und schlechter Restleberfunktion auftreten.

Die Häufigkeit von postoperativen Komplikationen wird in Studien mit bis zu 50% angegeben (Lang et al. 2003, Tanaka et al. 2006) und ist abhängig von verschiedenen Einflussfaktoren. Clavien versuchte eine Einteilung für chirurgische Komplikationen anhand ihrer Auswirkungen zu finden und gliederte diese in verschiedene Schweregrade. In der Tabelle 2 findet sich eine Einteilung der Komplikationsschwere nach Leberresektionen.

Tabelle 2: Clavien-Klassifikation adaptiert an Leberresektionen (Clavien et al. 1992)

Einteilung	Definition
Grad 1	Nichtlebensbedrohliche Komplikationen, ohne bleibende Schäden, die nur konservative Maßnahmen erfordern („bedside“)
Grad 2	Komplikationen, ohne bleibende Schäden, die potentiell lebensbedrohlich sind und bei denen mehr als eine konservative Behandlung nötig wurde
Grad 3	Komplikationen mit bleibender Beeinträchtigung, eingeschlossen Organresektionen oder persistierende lebensbedrohliche Konditionen
Grad 4	Leberversagen, Tod als Folge von Komplikationen



## **2. Ziele der Arbeit**

Primäre maligne Lebertumoren zählen in Deutschland mit rund 3% der Krebsneuerkrankungen pro Jahr nicht zu den führenden Krebserkrankungen, jedoch ist in den westlichen Ländern die Inzidenz steigend (El-Serag und Mason 1999).

Das HCC, der häufigste primäre, lebereigene Tumor hat in Europa eine Inzidenz von 1 – 3/100 000 E/J (MacSween et al. 2002).

Sekundäre maligne Lebertumoren (Lebermetastasen) kommen weitaus häufiger vor als primäre Neoplasien der Leber. Das Verhältnis sekundärer zu primären Lebermalignomen beträgt in Europa 40:1 (Hamilton und Aalton 2000).

Einzige Heilungschance stellt bislang die chirurgische Resektion der Tumoren dar.

Leberresektionen werden heute routinemäßig in chirurgischen Kliniken durchgeführt. Dabei konzentrieren sich gerade Majorresektionen in so genannten „High-volume“-Zentren. Die vorliegende Arbeit erhebt eine Analyse an 190 Leberresektionen im Zeitraum vom 01.05.2004 bis zum 31.12.2005, die in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena durchgeführt wurden.

Es soll insbesondere ein Vergleich zwischen Major- und Minorresektionen erhoben werden, da als erwiesen gilt, dass Morbidität und Mortalität in starkem Maß von dem herbeigeführten Parenchymverlust abhängen.

Anliegen dieser Arbeit ist es, Indikationen und Technik der chirurgischen Therapie von Lebererkrankungen im Universitätsklinikum Jena zu analysieren und das damit verbundene Risiko für Komplikationen sowie deren Einflussfaktoren aufzuzeigen.

Hierbei wird besonderes Augenmerk einerseits auf die vorbestehenden Einflussfaktoren des Patienten selbst sowie auf die herbeigeführten chirurgischen Risikofaktoren gelegt. Dadurch könnte ein internes Qualitätsmanagement gefördert werden.

Folgende Fragestellungen sollen in diesem Zusammenhang beantwortet werden:

1. Wie groß ist der Anteil von Major- und Minorresektionen im Universitätsklinikum Jena? Welche Unterschiede in der Indikationsstellung lassen sich feststellen?
2. Wie hoch sind die allgemeine Morbidität und Mortalität im Vergleich von Major- und Minorresektionen im Universitätsklinikum Jena?
3. Welche präoperativen, intraoperativen und unmittelbar postoperativen Faktoren lassen sich als Indikatoren für eine Risikoerhöhung bei Patienten mit Leberresektionen verifizieren?
4. Welche Bedingungen haben einen Einfluss auf den postoperativen Verlauf speziell nach Majorresektionen?

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patienten

In diese Auswertung wurden alle Patienten einbezogen, die sich vom 01.05.2004 bis zum 31.12.2005 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena aufgrund unterschiedlicher Lebererkrankungen einer Leberresektion unterzogen haben. Es wurden die Daten von 190 Patienten in einer eigens für die Untersuchung konzipierten Datenbank zusammengetragen.

Von den untersuchten Patienten waren 108 (56,8%) weiblichen und 82 (43,2%) männlichen Geschlechts. Der jüngste Patient der Untersuchung war 19, der älteste 80 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 56 Jahren.

Jeder Patient erhielt eine ihm eindeutig zugeordnete Identifikationsnummer.

Das mediane Alter der Gruppe eins betrug 58 Jahre (33-76 Jahre), das der Gruppe zwei 52 Jahre (19-80 Jahre) und der Gruppe drei 60 Jahre (24-80 Jahre).

Alle Patienten wurden entsprechend des Ausmaßes der chirurgischen Therapie in drei Gruppen unterteilt:

- **Gruppe 1 (G1):** erweiterte Hemihepatektomie und Trisektorektomie (n = 55)
- **Gruppe 2 (G2):** Hemihepatektomie (n = 70)
- **Gruppe 3 (G3):** Mono- und Bisegmentektomie (n = 65)

#### 3.2 Materialien

Die Patienten wurden anhand der Operationsstatistiken ausgewählt. Aus den Krankenblättern und aus dem patientenbezogenen Befunddokumentationssystem des Klinikums (SAP) wurden soziodemographische Daten, klinische und paraklinische Befunde, Operationsdaten, Anästhesiedokumentationen, Befunde der Pathologie und Daten zum Verlauf des stationären Aufenthaltes ermittelt.

### 3.3 Methoden

Die Daten der rekrutierten Patienten wurden nach folgenden Kriterien ausgewertet:

#### **Stammdaten**

Dazu zählten Geschlecht, Alter, Hausärztliche Betreuung, Aufnahmezeitpunkt und Behandlungszeitraum.

#### **Präoperative Diagnostik**

Die Diagnoseeinteilung erfolgte nach der ICD-10. Folgend wurde die abdominelle Bildgebung genauer betrachtet: Sonographie, Magnetresonanztomographie, Computertomographie und PET. Es wurde bei jeder Methode die Anzahl der beschriebenen Raumforderungen dokumentiert, zusätzlich die Lokalisation und die Voraussage der Diagnose der Läsion.

Diese Befunde wurden mit den nach der Operation gewonnenen Daten verglichen, im Sinne einer „trifft zu“, „trifft nicht zu“ Auswahl.

Die erhobenen Leberparenchyumbefunde wurden zusätzlich dokumentiert.

Zur Einschätzung des perioperativen Risikos wurden die ASA-Klassifikation und die Erfassung folgender Nebendiagnosen verwendet: kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes, Adipositas, Niereninsuffizienz und COPD. Bei der Operationstechnik erfolgte eine Unterscheidung nach Leberresektion, Leberresektion mit Nachbarstrukturen (mit genauerer Bezeichnung), multivisceral (mit genauerer Angabe), Leberresektion mit Thermoablation. Außerdem wurde eine genaue Angabe der resezierten Lebersegmente gemacht, wonach sich die spätere Gruppeneinteilung anhand der Brisbane-Terminologie richtete.

#### **Operationsdaten**

Die Erfassung des Operationsverlaufs bezog sich auf die verwendeten Operationstechniken, weitere während der Operation erhobene Befunde, Durchführung einer Hilusokklusion, Transfusionen, Zentraler Venendruck und Schnellschnittdiagnostik.

Darüber hinaus bestand die Möglichkeit in einem Freitextfeld besondere Operationsereignisse zu vermerken.

## Postoperativer Verlauf

Mit Hilfe der Fallübersicht wurde die Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation und auf der Normalstation in Zahlenwerten angegeben und die Entlassung unterteilt in:

1. nach Hause
2. verstorben
3. anderes Krankenhaus

Im Hinblick auf Komplikationen wurden allgemeine Operationskomplikationen registriert: Pneumonie, Embolie, Wundinfektionen, kardiovaskuläre Komplikationen, Ileus und spezielle Komplikationen des Eingriffs: Biliom/Galleleck, Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz sowie gegebenenfalls erforderliche Therapieerweiterungen. Für Revisionseingriffe stand ein Freitextfeld zur Verfügung.

## Postoperatives Labor

Tabelle 3: Laborwerte, die in der vorliegenden Arbeit erfasst wurden

Laborwert	Einheit	Referenzbereich	Beschreibung
ASAT	µmol/l	< 0,52	Aspartataminotransferase = Enzym, das vor allem in Leberzellen vorkommt (Zellintegrität)
Albumin	g/l	35 - 53	Das Serumalbumin ist Hauptträger des kolloid-osmotischen Druckes und Trägerstoff für zahlreiche Stoffe, wird in der Leber gebildet (Syntheseleistung)
Bilirubin (gesamt)	µmol/l	< 21	Abbauprodukt des Hämoglobins, in den Leberzellen wird das indirekte Bilirubin zum direkten Bilirubin glucuronidiert oder sulfiert (Exkretionsleistung)
GLDH	µmol/l	< 80	Glutamatdehydrogenase, Enzym aus den Mitochondrien der Leber – Aminosäureabbau (Zellintegrität)
Quick	%	70 - 130	Thromboplastinzeit, abhängig von den Gerinnungsfaktoren I,II,V,VII,X - Vitamin K (Syntheseleistung)

Zur Abschätzung des resektionsbedingten Zellschadens und des begleitenden Ausmaßes der Leberfunktionseinschränkung (Exkretions- und Syntheseleistung) sowie zur Verifizierung einer progredienten Leberinsuffizienz wurden im postoperativen Verlauf fünf Laborwerte erfasst (siehe Tabelle 3).

### 3.4 Statistik

Das erhobene Datenmaterial wurde auf Vollständigkeit und Richtigkeit geprüft. Die Auswertung und die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe der Computersoftware Excel (Microsoft Office Excel 2003) und dem Statistikprogramm SPSS (SPSS 14.0 and AMOS 6.0) unter Windows XP. Zunächst wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft, ob die Daten normalverteilt sind. In Abhängigkeit davon erfolgte die Auswertung.

Zum Vergleich der nominalen und ordinalen Datenwerte wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Hierbei ergab das Chi-Quadrat nach Pearson das Signifikanzniveau.

Bei zu kleinen Werten der Zellen, mit einer erwarteten Häufigkeit von weniger als 5 wurde der exakte Test nach Fisher bzw. der Freeman-Halton-Test zur Signifikanzfindung herangezogen.

Bei metrischen nicht normalverteilten Daten wurde bei einem Vergleich der Verteilung einer Variablen in zwei unabhängigen Gruppen der Mann-Whitney-Test verwendet, zum Vergleich einer normalverteilten Variable in zwei Gruppen der T-Test. Zur Auswertung der Verteilung einer Variablen in mehreren unabhängigen Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test benutzt, wenn die Variable nicht normalverteilt war. Entsprach die Variable einer Normalverteilung, gelang die einfaktorielle Varianzanalyse mit dem Anovamodell.

In Zusammenhang mit der Ermittlung der Einflussfaktoren auf Komplikationen wurde einerseits das Signifikanzniveau, zum anderen das Odds ratio zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Letzteres war signifikant, wenn das 95%-Konfidenzintervall eins ausschloss. Des Weiteren wurde eine Multivariate Analyse mit Hilfe der Logistischen Regression durchgeführt, um unabhängige Prädiktorvariablen auf Komplikationen zu ermitteln.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests mit  $\alpha \leq 0,05$  festgelegt.

Ist dieses Niveau erreicht bzw. unterschritten, wird es in den Tabellen als fett markiert dargestellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv: Alter, Indikationen und chirurgische Therapie

Das Lebensalter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Leberresektion zwischen 19 und 80 Jahren (Mittelwert 56 Jahre). Das mittlere Alter der Gruppe eins betrug 58 Jahre (33-76 Jahre), das mittlere Alter der Gruppe zwei 52 Jahre (19-80 Jahre) und der Gruppe drei 60 Jahre (24-80 Jahre).

Die Indikation zur Leberresektion wurde in 71,6% der Fälle aufgrund einer malignen Erkrankung gestellt. Am häufigsten waren dabei die Metastasen des kolorektalen Karzinoms (37,4%) und das Cholangiozelluläre Karzinom (5,8%). Das Hämangiom (5,8%) war die am häufigsten operierte benigne Erkrankung.

Eine erweiterte Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie wurde bei 55 Patienten durchgeführt, eine Hemihepatektomie bei 70 Patienten und 65 Patienten erhielten eine Mono- oder Bisegmentresektion. Die Tabelle 4 gibt die Anzahl der im Untersuchungszeitraum durchgeführten Leberresektionen wieder.

Tabelle 4: Operative Eingriffe unterteilt nach Gruppen – Brisbane-Terminologie

Gruppen	Eingriff	Anzahl	Prozent
Gruppe 1 (n=55)	Trisektorektomie rechts	15	7,9 %
	Trisektorektomie links	1	0,5 %
	Erweiterte Hemihepatektomie rechts	34	17,9 %
	Erweiterte Hemihepatektomie links	5	2,6 %
Gruppe 2 (n=70)	Hemihepatektomie rechts	47	24,7 %
	Hemihepatektomie links	23	12,1 %
Gruppe 3 (n=65)	Segmentektomie	19	10, %
	Bisegmentektomie	46	24,2 %

Der am häufigsten durchgeführte operative Eingriff war die Hemihepatektomie rechts (24,7%). Nur ein Patient (0,5%) unterzog sich einer linksseitigen Trisektorektomie.

In die Gruppe der kleineren Leberresektionen (Gruppe drei) wurden neben anatomischen (typischen) Segment- und Bisegmentresektionen auch atypische Resektionen aus mehreren Segmenten einbezogen.

Folgende Indikationen lagen zur Durchführung der Leberresektion vor:

Tabelle 5: Indikationen zur Leberresektion entsprechend ihrer Häufigkeit

<b>Indikationen (n = 190)</b>	<b>Fälle (n)</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
<b>1. Maligne - Primär</b>	<b>39</b>	<b>21</b>
Cholangiocelluläres Karzinom	11	5,8
Hepatocelluläres Karzinom	9	4,7
Klatskin-Tumor	8	4,2
Gallenblasenkarzinom	8	4,2
Sarkom	2	1,1
Neuroendokrines Karzinom	1	0,5
<b>2. Maligne - Sekundär</b>	<b>97</b>	<b>51</b>
Metastasen - kolorektal	71	37,4
Metastasen - andere	11	5,8
Metastasen - Mamma	8	4,2
Metastasen - Niere	7	3,7
<b>3. Benigne</b>	<b>33</b>	<b>17</b>
Hämangiom	11	5,8
Fokale Noduläre Hyperplasie	9	4,7
Leberzelladenom	8	4,2
Sonstige Gutartige	5	2,6
<b>4. SONSTIGES</b>	<b>21</b>	<b>11</b>
Leberlebendspende	12	6,3
Trauma	4	2,1
Echinokokkose	2	1,1
Infektion/Abszess	2	1,1
Missbildung	1	0,5



## 4.2 Vergleich der Leberresektionsgruppen

### 4.2.1 Präoperative Einflussfaktoren

#### 4.2.1.1 Geschlecht

Im gesamten untersuchten Patientenkollektiv fand sich ein etwas höherer Frauenanteil mit n = 108 (56,8%) zu n = 82 (43,2%) Patienten männlichen Geschlechts.

Folgende Resektionsgruppen wurden betrachtet: Einer erweiterten Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie unterzogen sich 61,8% (n = 34) Frauen und 38,2% (n = 21) Männer. 38 Frauen (54,3%) und 32 Männer (45,7%) erhielten eine Hemihepatektomie als chirurgische Therapie. In der dritten Gruppe (Mono- und Bisegmentektomien) lag der Frauenanteil bei 55,4%.

Der Geschlechtsverteilungsunterschied stellt sich als nicht signifikant dar.

#### 4.2.1.2 Komorbidität

Die erfassten Nebenerkrankungen der Patienten werden getrennt nach den drei Resektionsgruppen in der Tabelle 6 aufgelistet und es wird auf die sich darstellenden Häufigkeitsunterschiede eingegangen.

Tabelle 6: Nebenerkrankungen (Anzahl / Häufigkeiten) in den Leberresektionsgruppen

<b>Leberresektion</b>	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Adipositas	Diabetes	Niereninsuffizienz	COPD
Erweiterte Hemihepatektomie & Trisektorektomie (n=55)	49,1% (27)	21,8% (12)	10,9% (6)	0% (0)	0% (0)
Hemihepatektomie (n=70)	50% (35)	25,7% (18)	7,1% (5)	2,9% (2)	0% (0)
Mono-/Bisegmentektomie (n=65)	60% (39)	24,6% (16)	23,1% (15)	1,5% (1)	1,5% (1)
Signifikanz	0,40	0,88	<b>0,021</b>	0,63	0,77

Lediglich für den Diabetes mellitus bestand in der Gruppe der kleineren Leberresektionen eine signifikant größere Häufigkeit. Ein ebensolcher Trend offenbart sich für die Herz-Kreislauf-Erkrankungen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Abbildung 2 zeigt die Verteilung der präoperativen ASA-Werte in Bezug auf die durchgeführte Leberresektion.

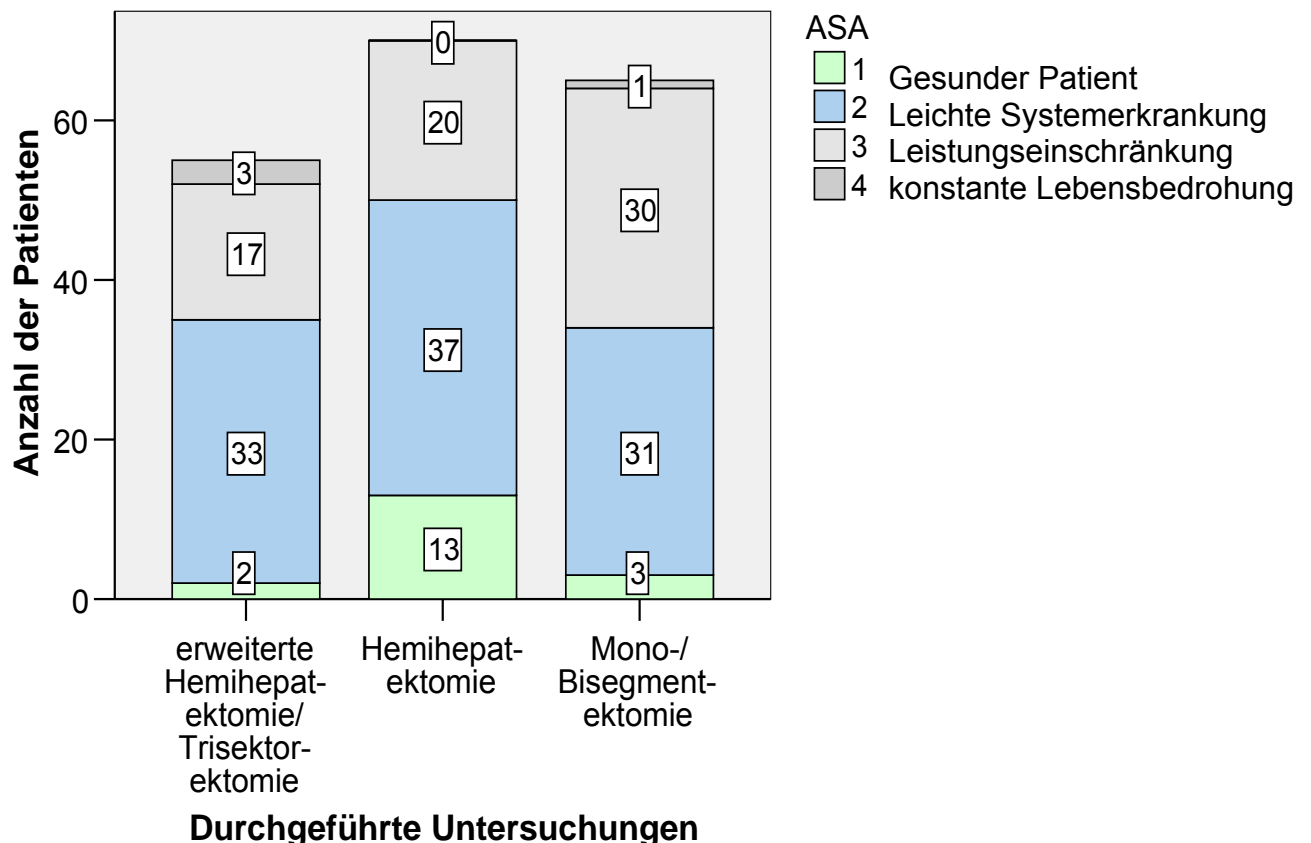


Abbildung 2: Verteilung der ASA-Stadien in den drei Leberresektionsgruppen (Patientenzahl im Kasten)

Im gesamten Kollektiv gehörten 101 Patienten der ASA 2 an (53,2%), 67 Patienten der ASA 3 (35,3%) und 18 Patienten der ASA 1 (9,5%). Die ASA 4 war nur mit vier Patienten vertreten (2,1%). Die Hemihepatektomiegruppe schließt Patienten mit geringerer Komorbidität ein. 71% gehören hier der ASA 1 und 2 an.

Während in der Gruppe der Mono- und Bisegmentektomien 48% der Patienten ein erhöhtes Operationsrisiko besaßen (ASA 3 und 4), waren dies in der Gruppe der großen Leberresektionen immerhin 36% (ASA 3 und 4).

Setzt man die erhobenen ASA-Werte mit der Diagnose (benigne vs. maligne Erkrankungen) in Beziehung, so ergeben sich die in der Tabelle 7 angezeigten Häufigkeitsunterschiede.

Tabelle 7: ASA-Werte unterschieden nach malignen und benignen Grunderkrankungen

<b>Benigne – Maligne Erkrankung</b>	ASA 1 und 2	ASA 3 und 4
Benigne Erkrankung (n=54)	88,9% (48)	11,1% (6)
Maligne Erkrankung ( n=136)	52,2% (71)	47,8% (65)
Signifikanz $\alpha$	<b>&lt; 0,001</b>	

#### 4.2.1.3 Leberparenchymqualität

In der Tabelle 8 ist eine Übersicht der Parenchymqualität der Leber vor der Resektion aufgeführt.

Tabelle 8: Organzustand / Parenchymqualität der Leber vor der Resektion in den unterschiedlichen Resektionsgruppen (Fälle, Häufigkeiten)

<b>Leberresektion</b>	normal	Fibrose	Zirrhose	Cholestase	Fettleber
Erweiterte Hemihepatektomie & Trisektorektomie (n=55)	69,1% (38)	0% (0)	0% (0)	9,1% (5)	21,8% (12)
Hemihepatektomie (n=70)	72,9% (51)	5,7% (4)	0% (0)	2,9% (2)	18,6% (13)
Mono-/ Bisegmentektomie (n=65)	67,7% (44)	7,7% (5)	4,6% (3)	0% (0)	20,0% (13)
Gesamt	70% (133)	4,7% (9)	1,6% (3)	3,7% (7)	20% (38)

In der Gruppe der großen Leberresektionen war der Organzustand vor der Operation in über zwei Drittel der Fälle normal (69,1%). Als häufigste Parenchymveränderung fand sich eine Fettleber in 21,8% der Fälle (n = 12), eine Cholestase lag bei fünf Patienten vor (9,1%). Von diesen fünf Patienten hatten zwei Patienten eine extrahepatische Cholestase aufgrund eines Gallengangverschlusses und drei Patienten eine intrahepatische Cholestase. In 72,9% der Fälle konnte bei Patienten vor einer Hemihepatektomie ein Normalbefund nachgewiesen werden, mit 18,6% war auch in dieser Gruppe die Fettleber die häufigste Veränderung.

Die Gruppe der Mono-/ Bisegmentresektionen schließt die häufigsten zirrhotischen (4,6%) und fibrotischen Veränderungen mit ein (7,7%). Die Anzahl der Normalbefunde war hier am niedrigsten (67,7%).

Eine veränderte Parenchymqualität der Leber geht mit einem signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate einher (siehe Seite 53).

#### 4.2.1.4 Präoperative Intervention an der Leber

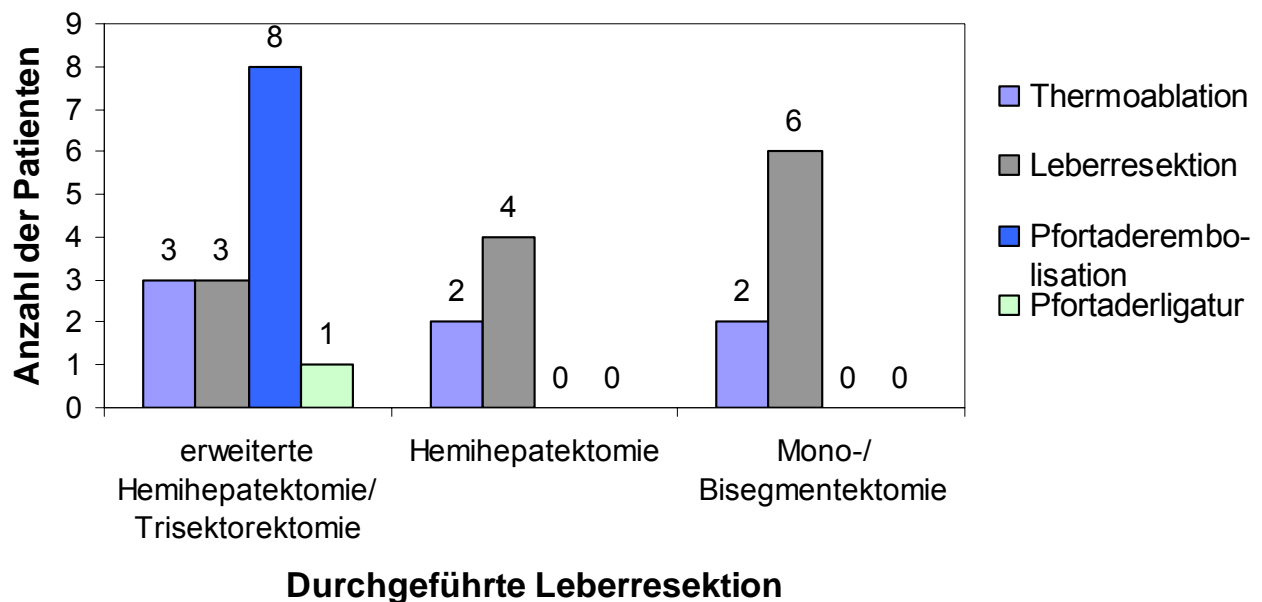


Abbildung 3: Vorthherapie (Thermoablation, Leberresektion, Pfortaderembolisation und Pfortaderligatur) - Vergleich in den drei unterschiedlichen Gruppen

Bei einigen Patienten handelte es sich um einen Wiederholungseingriff an der Leber: Drei von 55 Patienten in der Gruppe der Trisektorektomie bzw. erweiterten Hemihepatektomie, vier von 70 Patienten vor einer Hemihepatektomie und sechs von 65 Patienten mit nachfolgender Mono-/Bisegmentektomie erhielten bereits zuvor eine Leberresektion.

Eine Pfortaderembolisation bzw. Pfortaderligatur wurde nur vor erweiterten Hemihepatektomien bzw. Trisektorektomien zur Hypertrophieinduktion genutzt. Neun (16,4%) der Patienten dieser Gruppe erhielten eine solche Therapie (siehe Abb. 3).

Thermoablationen wurden in allen drei Gruppen durchgeführt.

Die Verteilung ist annähernd gleich in Bezug auf die nachfolgenden Leberresektionen (siehe Abbildung 3).

#### 4.2.2 Operationsverlauf

Intraoperative Komplikationen ergaben sich bei keinem der 190 Patienten.

Eine Hilusokklusion wurde in den drei zu vergleichenden Resektionsgruppen etwa gleich häufig erforderlich. In der Gruppe der erweiterten Hemihepatektomien und Trisektorektomien wurden drei Hilusokklusionen (5,5%) durchgeführt. Während einer Hemihepatektomie waren es zwei Patienten (2,9%), bei denen eine Hilusokklusion stattfand und in der Gruppe der kleinen Leberresektionen drei Patienten (4,6%). Der Häufigkeitsunterschied ist auch aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht signifikant.

Zur Resektion wurde immer das CUSA-System eingesetzt.

Eine Ausdehnung des Eingriffs auf Teile anderer Organe wurde bei insgesamt 18 Patienten der Gesamtgruppe realisiert. Tabelle 9 gibt einen Überblick.

Tabelle 9: Ausdehnung des leberresezierenden Eingriffs auf Teile anderer Organsysteme

<b>Leberresektion</b>	Kolon	Magen	Zwerchfell	Pankreas/ Duodenum	Niere/NN
Erweiterte Hemihepatektomien & Trisektorektomien (n=55)	0	0	0	0	1
	0%	0%	0%	0%	1,8%
Hemihepatektomien (n=70)	3	0	1	0	0
	4,3%	0%	1,4%	0%	0%
Mono-/ Bisegment- ektomien (n=65)	5	4	1	2	1
	7,7%	6,2%	1,5%	3,1%	1,5%

Der intraoperative Transfusionsbedarf wurde retrospektiv nur für die Gruppe der großen Leberresektionen ermittelt. Bluttransfusionen oder Reperfusionen von Cellsaver-Blut wurden bei 16 von 55 Patienten während einer erweiterten Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie durchgeführt. Maximal wurden 700 ml, minimal 100 ml Blut transfundiert bzw. reperfundiert (Mittelwert: 340,63; Standardabweichung: 160,44).

Eine Teilresektion der Pfortader wurde bei fünf Patienten der gesamten Gruppe notwendig. Bei zwei Patienten erfolgte dies im Rahmen einer erweiterten Hemihepatektomie (n = 2/38) und bei drei Patienten wurde diese Maßnahme im Rahmen der Trisektorektomie erforderlich (n = 3/17). Dabei wurde die Pfortadergabel reseziert, wenn eine Tumorinfiltration nicht auszuschließen war.

Zu einer Resektion von Teilen der Vena cava kam es zweimal. Einmal im Zusammenhang mit einer Trisektorektomie und einmal während einer Bisegmentektomie.

#### 4.2.3 Postoperativer Verlauf

##### 4.2.3.5 Postoperative Krankenhausverweildauer

Die Verweildauer der Patienten im Krankenhaus wurde getrennt nach der gesamten postoperativen Aufenthaltsdauer, den Tagen auf der Normalstation und der Intensivstation erfasst. Die 190 Patienten blieben nach der durchgeführten Leberresektion durchschnittlich 17 Tage (Range: 3-98) in der Klinik.

Die folgende Tabelle 10 zeigt die postoperative Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der durchgeführten Leberresektion. Es zeigt sich ein Trend zum längeren Aufenthalt nach einer Trisektorektomie und erweiterten Hemihepatektomie, der allerdings im untersuchten Kollektiv keine statistische Signifikanz erreicht ( $\alpha = 0,119$ ).

Die Aufenthaltsdauer auf der Normalstation stellt sich ähnlich dar.

Der Mittelwert für alle 190 Patienten lag bei 15 Tagen. Die einzelnen gruppenspezifischen Werte gibt Tabelle 10 wieder. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer in den einzelnen Resektionsgruppen ergibt sich nicht ( $\alpha = 0,248$ ). Vergleicht man die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation, ist ebenfalls kein signifikanter Unterschied feststellbar ( $\alpha = 0,08$ ).

Tabelle 10: Postoperative Gesamtaufenthaltsdauer, Aufenthalt auf der Intensivstation und Normalstation in den Leberresektionsgruppen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (Range))

<b>Leberresektion</b>	Gesamt- aufenthaltsdauer in Tagen	Normalstation in Tagen	Intensivstation in Tagen
Erweiterte Hemihepatektomien & Trisektorektomien (n=55)	20 $\pm$ 17 (3*-98)	16 $\pm$ 15 (0-96)	3 $\pm$ 8 (0-50)
Hemihepatektomien (n=70)	16 $\pm$ 12 (6-80)	14 $\pm$ 12 (5-76)	2 $\pm$ 1 (0-6)
Mono-/ Bisegmentektomien (n=65)	15 $\pm$ 11 (3-62)	13 $\pm$ 11 (2-59)	1 $\pm$ 1 (0-10)

\*eine Patientin verstarb am 3.postoperativen Tag an einem Rechtsherzversagen  
(siehe Tabelle 14)

#### **4.2.3.6 Postoperative Komplikationen**

136 Patienten wurden komplikationslos der chirurgischen Therapie unterzogen.

Bei 55 der 190 Patienten traten insgesamt 75 Komplikationen auf.

Zur Berechnung der Komplikationsrate wurde pro Patient nur eine Komplikation einbezogen. Es resultiert eine Komplikationsrate bei 190 Patienten von 28,9%.

Im Hinblick auf das Multiorganversagen wurde keine weitere Aufspaltung der Einzelfaktoren vollzogen, sondern nur das gesamte Multiorganversagen als Komplikation gewertet. Tabelle 11 legt die Anzahl und Häufigkeiten der einzelnen Komplikationen unterschieden nach dem durchgeführten Eingriff dar.

Ein signifikanter Häufigkeitsunterschied präsentiert sich im Hinblick auf die postoperative Leberinsuffizienz, die sich häufiger nach einer Trisektorektomie bzw. erweiterten Hemihepatektomie manifestierte.

Die Komplikation einer Pneumonie, Embolie und eines Ileus ergaben sich häufiger in der Gruppe der kleinen Leberresektionen, jedoch in sehr geringer Anzahl. Hierbei muss bedacht werden, dass eine Komplikation wie die Pneumonie auch häufig zusammen mit einem Multiorganversagen auftritt.

Tabelle 11: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von der durchgeführten Leberresektion

<b>Leber- resektion</b>	Kompli- kationen gesamt Patienten- zahl	Pneu- monie	Pankrea- titis	Ileus	Multi- organ- versagen	Leberin- suffizienz	Nieren- versagen	Galleleck/ Biliom	Heilungs- störungen	Kardio- vaskulär	Embolie
Erweiterte Hemihepatektomien und Trisektor- ektomien (n=55) Anzahl	18	0	0	0	3	5	2	10	3	4	0
Häufigkeit in %	32,7%	0%	0%	0%	5,5%	9,1%	3,6%	18.2%	5,5%	7,3%	0%
Hemihepatektomien (n=70) Anzahl	21	0	0	0	1	3	0	14	4	2	0
Häufigkeit in %	30,0%	0%	0%	0%	1,4%	4,3%	0%	20%	5,7%	2,9%	0%
Mono-/ Bisegmentektomien (n=65) Anzahl	16	3	0	3	1	0	3	6	3	2	3
Häufigkeit in %	24,6%	4,6%	0%	4,6%	1,5%	0%	4,6%	9,2%	4,6%	3,1%	4,6%
Gesamt (n=190) Anzahl	55	3	0	3	5	8	5	30	10	8	3
Häufigkeit in %	28,9%	1,6%	0%	1,6%	2,6%	4,2%	2,6%	15,8 %	5,3%	4,2%	1,6%
Signifikanz	0,60	0,06	-	0,06	0,44	<b>0,03</b>	0,23	0,34	1	0,82	0,06



Das Galleleck bzw. das infizierte Biliom war mit 15,8% die häufigste Komplikation, nach einer Hemihepatektomie wurde es bei 20% der Fälle diagnostisch gesichert. Die Behandlungsmethoden und ihre Häufigkeit werden in der Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Behandlung der Komplikation Galleleck/Biliom unterschieden nach durchgeführter Leberresektion (Anzahl, Häufigkeit)

<b>Leberresektion</b>	nicht betroffen	perkutane Drainage/ konservativ	ERC	Operation
Erweiterte Hemihepatektomien & Trisektorektomien (n=55)	45	3	2	5
	82%	5,5%	3,6%	9,1%
Hemihepatektomien (n=70)	56	4	7	3
	80%	5,7%	10,0%	4,3%
Mono-/ Bisegment- ektomien (n=65)	59	2	4	0
	91%	3,1%	6,2%	,0%
Gesamt	160	9	13	8
	84%	4,7%	6,8%	4,2%

Insgesamt zehn Patienten zeigten postoperativ eine Heilungsstörung in Form von acht (4,2%) Wundinfektionen und zwei Platzbäuchen (1,1%).

Fünf Patienten erlitten eine Leberinsuffizienz nach einer Trisektorektomie bzw. einer erweiterten Hemihepatektomie. Eine konservative Behandlung erfolgte bei drei (5,5%) Patienten. In zwei (3,6%) Fällen musste die MARS als Leberersatzverfahren eingesetzt werden. Ein Patient, der mit dem MARS-Verfahren behandelt wurde, verstarb im Krankenhaus (siehe Tabelle 14).

Nach einer Hemihepatektomie kam es dreimal zu einer partiellen Leberinsuffizienz, welche erfolgreich konservativ behandelt wurde.

Alle Patienten (n = 5; 2,6%) mit Nierenversagen erhielten die CVVHD als Nierenersatzverfahren. Zwei Patienten verstarben noch im Krankenhaus (siehe Tabelle 14: Patient acht, Patient eins)

Waren Revisionseingriffe nötig, wurden diese einzeln mit der gegebenen Ursache dokumentiert. Das Ergebnis findet sich in der Tabelle 13.

Tabelle 13: Revisionseingriffe nach Leberresektionen unterteilt in Gruppen

<b>Leberresektion</b>	Erweiterte Hemihepatektomien & Trisektorektomien (n=55)	Hemihepatektomien (n=70)	Mono-/ Bisegmentektomien (n=65)	Gesamt
nein	46	62	61	169
	83,6%	88,6%	93,6%	88,9%
Galleleck/ Biliom	5	3	0	8
	9,1%	4,3%	0%	4,2%
Blutung/ Hämatom	1	3	2	6
	1,8%	4,3%	3,1%	3,2%
Darmperfusion/ Ileus	0	1	1	2
	0%	1,4%	1,5%	1,1%
Pfortader- thrombose	1	0	0	1
	1,8%	0%	0%	0,5%
Draindis- lokation/ Platzbauch	1	1	1	3
	1,8%	1,4%	1,5%	1,6%
Pleuraempyem	1	0	0	1
	1,8%	0%	0%	0,5%

Nach einer erweiterten Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie waren neun Revisionseingriffe nötig (16%). Die häufigste Ursache war ein Galleleck bei fünf Patienten (9%). Von den fünf Patienten, die aufgrund einer Galleleckage operativ behandelt wurden, erhielten zwei Patienten eine biliodigestive Anastomose, bei weiteren zwei Patienten wurde die biliodigestive Anastomose übernäht bzw. revidiert. Die Leckage einer Patientin wurde übernäht und mit Hilfe einer T-Drainage geschient. Acht (12%) Revisionseingriffe waren nach Hemihepatektomien zu verzeichnen. Indikationen bildeten hier bei drei Patienten (4,3%) die Manifestation eines Gallecks, drei Nachblutungen (4,3%), jeweils einmal ein Platzbauch und eine Darmischämie (1,4%). Die drei postoperativen Galleleckagen wurden folgendermaßen behandelt: Bei zwei Patienten wurde eine biliodigestive Anastomose angelegt und eine Galleleckage an der Resektionsfläche wurde übernäht. Im Anschluss an Segment- bzw. Bisegmentresektionen wurde bei vier Patienten (6,2%) ein Revisionseingriff durchgeführt. Die Rate notwendiger Revisionseingriffe zeigt zwischen den Resektionsgruppen keinen signifikanten Unterschied ( $\alpha = 0,2$ ).

#### **4.2.3.7 Mortalität nach Leberresektionen**

Im untersuchten Kollektiv sind insgesamt acht Patienten (4,2%) verstorben. Fünf Patienten verstarben an Komplikationen nach einer Trisektorektomie. Für die Majorresektionsgruppe resultiert eine Mortalitätsrate von 9,1%. Zwei Patienten verstarben nach einer Hemihepatektomie (2,9%) und ein Patient nach einer Bisegmentektomie (1,5%). Die durchgeführte Signifikanzprüfung konnte aufgrund der kleinen Fallzahlen keinen signifikanten Häufigkeitsunterschied erbringen.

Die nachfolgende Tabelle 14 gibt detailliert die Ursachen der Todesfälle wieder.

Tabelle 14: Todesursachen nach Leberresektionen

Patient	Geschlecht	Diagnose	Komorbidität	Eingriff + Extrahepatische Prozeduren	ITS in Tagen	Überleben in Tagen	Systemische Komplikationen	Chirurgische Komplikationen
<b>Patient 1</b> Alter: 63 ASA 4	Männlich	Klatskin-Tumor	Tachyarrhythmia absoluta bei VHF	Trisektorektomie re + Teilresektion des Gallengangs	50	50		Patient erhielt bereits präoperativ zur Ikterusentlastung einen Stent, dabei kam es zu einer iatrogen verursachten Komplikation – Stentperforation – mit Folge eines biliogenen Abszesses nach der Konditionierung. Der Abszess mit folgender Peritonitis erschwerte die Operation, es folgte postoperativ die Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose, Niereninsuffizienz, hämorrhagische Darmwandnekrosen, diffuse eitrige Peritonitis mit septischem Multiorganversagen
<b>Patient 2</b> Alter: 73 ASA: 2	Weiblich	Gallenblasenkarzinom	—	Trisektorektomie re + Teilresektion des Gallengangs	2	98		Biliogene Peritonitis nach Anastomoseninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Pleuraerguss, biliogenes Pleuraempyem, septisches Multiorganversagen
<b>Patient 3</b> Alter: 71 ASA 4	Weiblich	Klatskin-Tumor	Arterielle Hypertonie, Z.n. Myokardinfarkt 1996, Diabetes, Adipositas, Tachyarrhythmia absoluta bei VHF	Trisektorektomie re + Teilresektion der Pfortader	8	13	Hämodynamische Instabilität während der Operationen, Herzrhythmusstörungen (Tachyarrhythmia absoluta)	Pfortaderthrombose nach Resektion der Pfortadergabel Revisionsoperation: Thrombektomie, Neuanlage der biliodigestiven Anastomose aufgrund von Infazierung der Dünndarmschlinge, erneute Pfortaderthrombose
<b>Patient 4</b> Alter: 77 ASA 3	Weiblich	Klatskin-Tumor	Arterielle Hypertonie	Hemihepatektomie li + Teilresektion des Gallengangs	1	8	Postoperativer Vorderwandinfarkt auf ITS	Relaparotomie wegen Nachblutung aus Omentum majus, Hämorrhagischer Schock

Patient	Geschlecht	Diagnose	Komorbidität	Eingriff + Extrahepatische Prozeduren	ITS in Tagen	Überleben in Tagen	Systemische Komplikationen	Chirurgische Komplikationen
<b>Patient 5</b> Alter: 63 ASA 3	Weiblich	CCC	—	Trisektorektomie re, ex situ - Resektion + Teilresektion V.cava (Vorhof bis Nierenvenen)	3	3	Ausprägung des Tumorzapfens bis in die Vena cava – Resektion und Ersatz der Vena cava durch die Kollegen der Herzchirurgie - drei Tage nach OP steigender ZVD und Rechtsherzversagen	
<b>Patient 6</b> Alter: 75 ASA 3	Weiblich	CCC	KHK, Hypertonie, Tachyarrhythmia absoluta, Diabetes, Z.n. Apoplex	Trisektorektomie re + Nephrektomie wg. Nierenkarzinom	1	12	Raumfordernder, sekundär eingebluteter Mediainfarkt mit sekundärem Ventrikeleinbruch, zentrales kardiales Versagen (10.postoperativer Tag)	
<b>Patient 7</b> Alter: 54 ASA 3	Männlich	Klatskin-Tumor	Arterielle Hypertonie	Hemihepatektomie re + Teilresektion des Gallengangs	1	13	Akut reanimationspflichtig (13.postoperativer Tag), Herz-Kreislauf-Versagen	
<b>Patient 8</b> Alter: 72 ASA 3	Männlich	Leberhämatom unter Kumarintherapie	COPD	Bisegmentektomie	4	28	Akute respiratorische Insuffizienz, Niereninsuffizienz, Sigmadivertikulitis, Aspergilluspneumonie, diffuse Blutungsneigung, Thrombozytopenie, Multiorganversagen	

### 4.3 Vergleich innerhalb der Gruppe ausgedehnter Leberresektionen (erweiterte Hemihepatektomie und Trisektorektomie)

#### 4.3.1 Indikationen der chirurgischen Therapie

In der Gruppe der ausgedehnten Leberresektionen fanden sich deutlich mehr maligne Erkrankungen als in der Gesamtgruppe.

Während im gesamten Patientenkollektiv 72% maligne Erkrankungen als Indikationen für die chirurgische Therapie existierten, sind es in der Gruppe der großen Leberresektionen 91% (vergleiche Abb. 4).

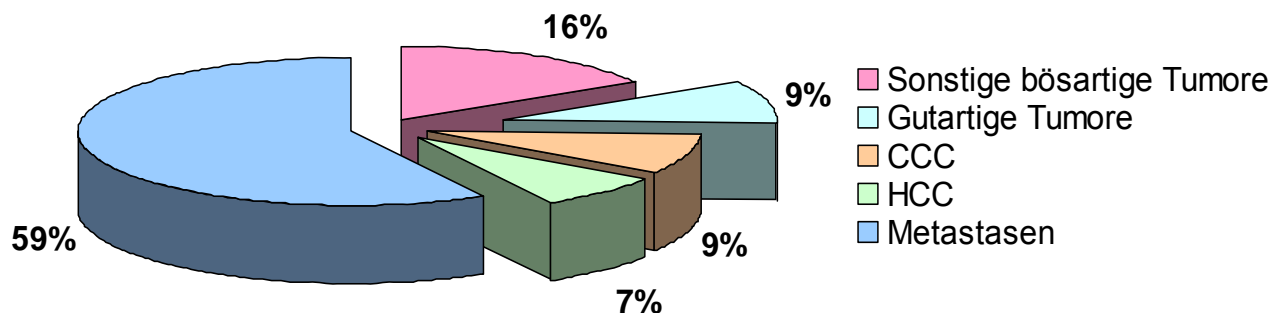


Abbildung 4: Indikationen der Leberresektionen in der Gruppe der Majorresektionen

#### 4.3.2 Präoperative Einflussfaktoren

55 der im Untersuchungszeitraum leberresezierten Patienten erhielten eine mindestens auf ein Segment erweiterte Hemihepatektomie (Segment IVa oder IVb werden als einzelne Segmente betrachtet) oder eine Trisektorektomie. Dabei erfolgte bei 38 Patienten (69,1%) eine erweiterte Hemihepatektomie und in 17 Fällen (30,9%) eine Trisektorektomie.

Anhand der Häufigkeit präoperativ manifester risikoerhöhender Faktoren: Herz-Kreislauf-Erkrankung, Adipositas und Diabetes lag kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Untergruppen vor – Tabelle 15 zeigt die Häufigkeitsverteilung. Keiner der Patienten wies eine COPD oder eine vorbestehende Niereninsuffizienz auf.

Tabelle 15: Häufigkeit präoperativ manifester Begleiterkrankungen bei Patienten mit erweiterter Hemihepatektomie oder Trisektorektomie

Durchgeführte Leberresektion	Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Adipositas	Diabetes
Erweiterte Hemihepatektomien und Trisektorektomien (n=55)	49,1% (27)	21,8% (12)	10,9% (6)

Anhand der ASA-Klassifikation zur Einschätzung des präoperativen Allgemeinzustandes der Patienten ergaben sich zwischen den Untergruppen erweiterte Hemihepatektomie und Trisektorektomie Unterschiede in der Häufigkeit der verschiedenen Stadien (siehe auch Abb. 5). In beiden Untergruppen befand sich die Mehrzahl der Patienten zwar in den ASA-Stadien I-III, das heißt ohne Beeinträchtigung der Vitalfunktionen vor der Operation, aber in der Trisektorektomiegruppe hatten 47% der Patienten eine höhere Komorbidität (ASA 3 und 4), vor einer erweiterter Hemihepatektomie waren es nur 32% (ASA 3 und 4).

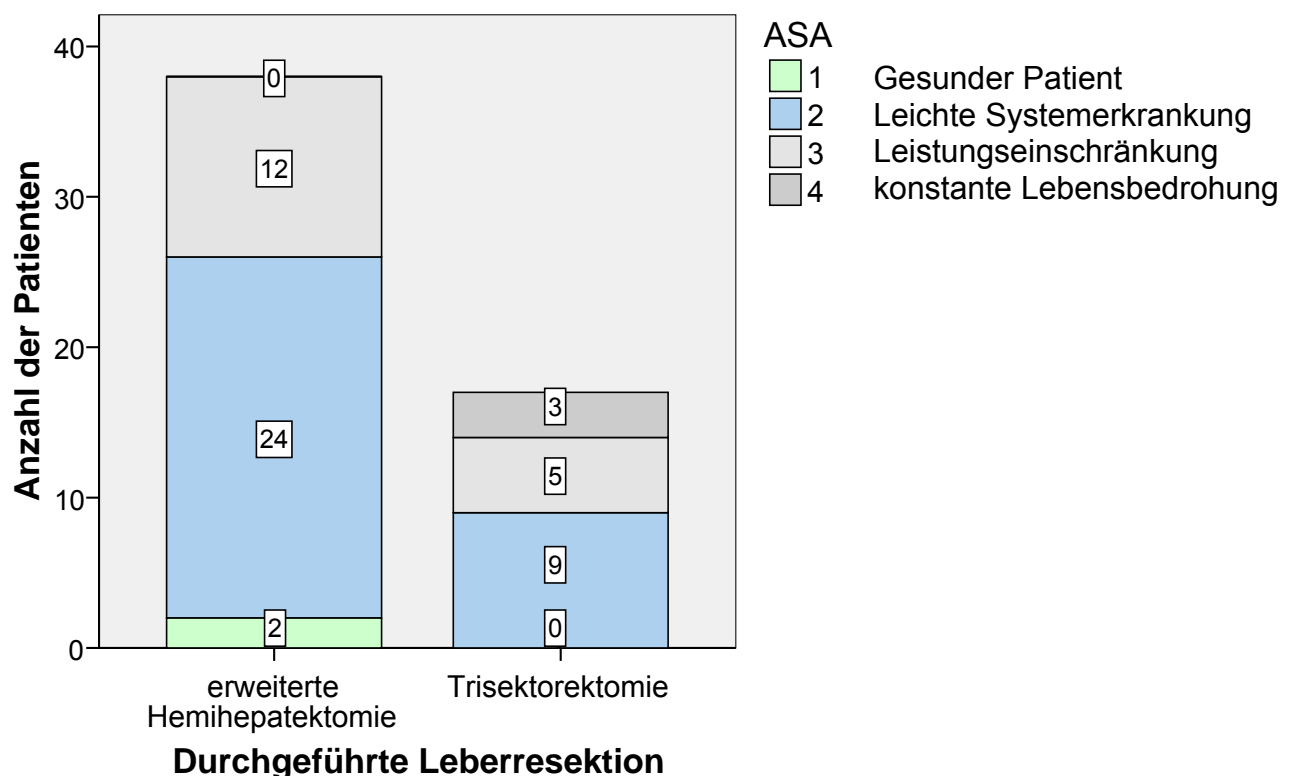


Abbildung 5: Anzahl der Patienten in den verschiedenen ASA-Stadien in der Gruppe erweiterter Hemihepatektomien und Trisektorektomien.

#### **4.3.3 Präoperative Behandlung**

Zur präoperativen Wachstumsinduktion des verbleibenden, gesunden Leberparenchyms wurde bei vier von 38 Patienten (10,5%) im Vorfeld einer erweiterten Hemihepatektomie und bei fünf von 17 Patienten (29,4%) vor einer Trisektorektomie ein einseitiger Pfortaderverschluss durchgeführt.

Insgesamt fanden acht Pfortaderembolisationen rechts statt. Eine Pfortaderligatur rechts wurde durch das Krankenhaus Reifenstein im Zuge einer explorativen Laparotomie bewerkstelligt.

Sekundäre Leberresektionen wurden zweimal vor einer erweiterten Hemihepatektomie und einmal vor einer Trisektorektomie durchgeführt.

#### **4.3.4 Operationsverlauf und intraoperative Einflussfaktoren**

Alle Eingriffe verliefen ohne intraoperative Komplikationen.

Eine Hilusokklusion wurde bei drei Patienten während einer erweiterten Hemihepatektomie (n = 2/38) bzw. Trisektorektomie (n = 1/17) durchgeführt.

Zur Resektion wurde immer das CUSA-System eingesetzt.

Intraoperative Bluttransfusionen oder Reperfusionen von Cellsaver-Blut wurden bei 16 von 55 Patienten während einer erweiterten Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie durchgeführt. Maximal wurden 700 ml, minimal 100 ml Blut transfundiert bzw. reperfundiert (Mittelwert: 340,63; Standardabweichung: 160,44).



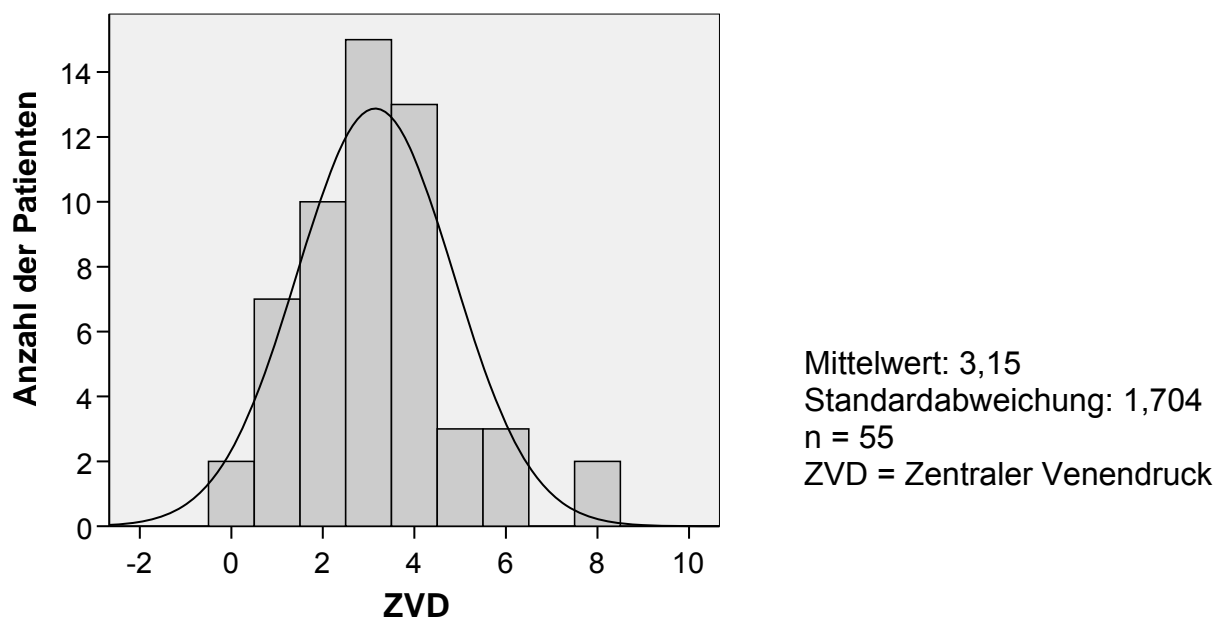


Abbildung 6: Zentraler Venendruck während Trisektorektomie und erweiterter Hemihepatektomie

Die Abbildung 6 zeigt den intraoperativ eingestellten Zentralen Venendruck in der Majorresektionsgruppe. Um zu prüfen, ob der eingestellte Zentrale Venendruck einen Einfluss auf die postoperativen Komplikationen besitzt, wurden die dokumentierten Werte in zwei Gruppen eingeteilt: niedriger ZVD von 0-3 cm H<sub>2</sub>O, hoher ZVD von 4-8 cm H<sub>2</sub>O.

Ein Einfluss auf die Komplikationsrate wurde nicht ermittelt.

Eine zusätzliche Thermoablationsbehandlung erfolgte ausschließlich bei Patienten mit erweiterter Hemihepatektomie. Bei drei von 38 Patienten (7,9%) wurde der resezierende Eingriff dadurch ergänzt.

Eine Teilresektion der Pfortader wurde bei fünf Patienten der gesamten Gruppe notwendig. Bei zwei Patienten erfolgte dies im Rahmen einer erweiterten Hemihepatektomie (n = 2/38) und bei drei Patienten wurde diese Maßnahme im Rahmen der Trisektorektomie erforderlich (n = 3/17). Dabei wurde die Pfortadergabel reseziert, wenn eine Tumordinfiltration nicht auszuschließen war.

Zu einer Resektion von Teilen der Vena cava kam es nur einmal im Zusammenhang mit einer Trisektorektomie.

Eine Ausdehnung des Eingriffs auf andere Organe wurde bei einer Patientin der gesamten Gruppe durchgeführt. Bei diesem Eingriff wurde aufgrund des simultanen Vorliegens eines Cholangiokarzinoms und eines Nierenkarzinoms gleichzeitig die Nephrektomie realisiert.

#### 4.3.5 Postoperative Einflussfaktoren

Zur Verbesserung der Leberdurchblutung und Reduktion des Zellschadens wurde eine Gruppe der Patienten postoperativ durch Prostaglandine in Form eines kontinuierlichen Ilomedinperfusors (Prostaglandin I2; Dosis: 2,4 µg/h) behandelt.

Innerhalb der Gruppe der erweiterten Hemihepatektomien war dies bei vier Patienten der Fall (10,5%). Die Therapiedauer betrug im Mittel sechs (5-6) Tage. Fünf Patienten (29,4%) wurden dieser Therapie nach einer Trisektorektomie zugeführt, hier lag die Therapiedauer bei durchschnittlich acht (6-10) Tage. Der Effekt dieser Therapie kann aufgrund der kleinen Fallzahlen noch nicht beurteilt werden. Am Universitätsklinikum Jena läuft derzeit eine prospektive randomisierte Studie, um den Wert dieser Therapie zu überprüfen. Humanalbumin wurde bei zwei Patienten (5,3%) substituiert, die eine erweiterte Hemihepatektomie erhielten und bei einem Patienten (5,9%) nach einer Trisektorektomie.

#### 4.3.6 Postoperative Komplikationen nach Majorresektionen

Tabelle 16 zeigt die Häufigkeiten der einzelnen Komplikationen in der Gruppe der großen Leberresektionen. Signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Komplikationen von erweiterten Hemihepatektomien und Trisektorektomien stellten sich für die Leberinsuffizienz ( $\alpha = 0,028$ ) und die gesamte Komplikationsrate ( $\alpha = 0,001$ ) dar. Eine Leberinsuffizienz am Universitätsklinikum Jena wurde wie folgt diagnostiziert: Prolongierte Hyperbilirubinämie unabhängig von einer Gallenwegsobstruktion und/oder klinische Symptome sowie symptomatische Aszites oder hepatische Enzephalopathie (vergleiche Jarnagin et al. 2002).

Tabelle 16: Komplikation nach Trisektorektomie und erweiterter Hemihepatektomie

	Kompl. Gesamt Patienten- zahl	Multi- organ- versagen	Leber- insuffi- zienz	Nieren- versagen	Galle- leck	Wundin- fektionen	Kardio- vaskulär
Erweiterte Hemi- hepatektomien & Trisektorektomien (n=55)	18	3	5	2	10	3	4
	32,7%	5,5%	9,1%	3,6%	18,2%	5,5%	7,3%

In der Gruppe der großen Leberresektionen kam es postoperativ zu 10 (18,2%) Galleleckagen. Jeweils sechs Gallecks infolge einer erweiterten Hemihepatektomie und vier nach einer Trisektorektomie. Tabelle 17 gibt einen Überblick über die durchgeführten Behandlungen.

Tabelle 17: Behandlung der Komplikation Galleleck/Biliom nach erweiterter Hemihepatektomie und Trisektorektomie (Anzahl, Häufigkeit)

	nicht betroffen	Perkutane Drainage/ ERC	Operation
Erweiterte Hemihepatektomien (n=38)	32	4	2
	84,2%	10,5%	5,3%
Trisektorektomien (n=17)	13	1	3
	76,5%	5,9%	17,6%

Es stellte sich eine Leberinsuffizienz nach einer erweiterten Hemihepatektomie (38 Patienten) ein, welche konservativ therapiert wurde. Bei zwei von 17 Patienten nach einer Trisektorektomie kam das MARS-Verfahren wegen Leberversagen zum Einsatz, zwei weitere Patienten wurden konservativ behandelt. Ein MARS behandelter Patient verstarb trotz der Therapie (siehe Tabelle 14).

Zu zwei Revisionseingriffen kam es aufgrund eines Gallecks nach einer erweiterten Hemihepatektomie. Sieben Revisionseingriffe wurden nach Trisektorektomien durchgeführt. Somit wurden statistisch deutlich mehr Revisionseingriffe nach Trisektorektomien erforderlich ( $\alpha = 0,002$ ).

Tabelle 18 gibt einen Überblick über die Ursachen.

Tabelle 18: Revisionseingriffe nach erweiterten Hemihepatektomien und Trisektorektomien

	nein	Galleleck	Blutung	Pfortaderthrombose	Draindislokation	Pleuraempyem
Erweiterte Hemihepatektomien (n=38)	36	2	0	0	0	0
	94,7%	5,3%	0%	0%	0%	0%
Trisektorektomien (n=17)	10	3	1	1	1	1
	58,8%	17,6%	5,9%	5,9%	5,9%	5,9%

#### 4.3.7 Postoperative Aufenthaltsdauer nach Majorresektionen

Bei der Erfassung der Aufenthaltsdauer wurde unterschieden nach gesamter postoperativer Aufenthaltsdauer, der Verweildauer auf der Normalstation und der Intensivstation. Der Boxplot (Abbildung 7) zeigt die komplette postoperative Verweildauer der Patienten im Krankenhaus nach einer erweiterten Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie in Abhängigkeit von aufgetretenen Komplikationen.

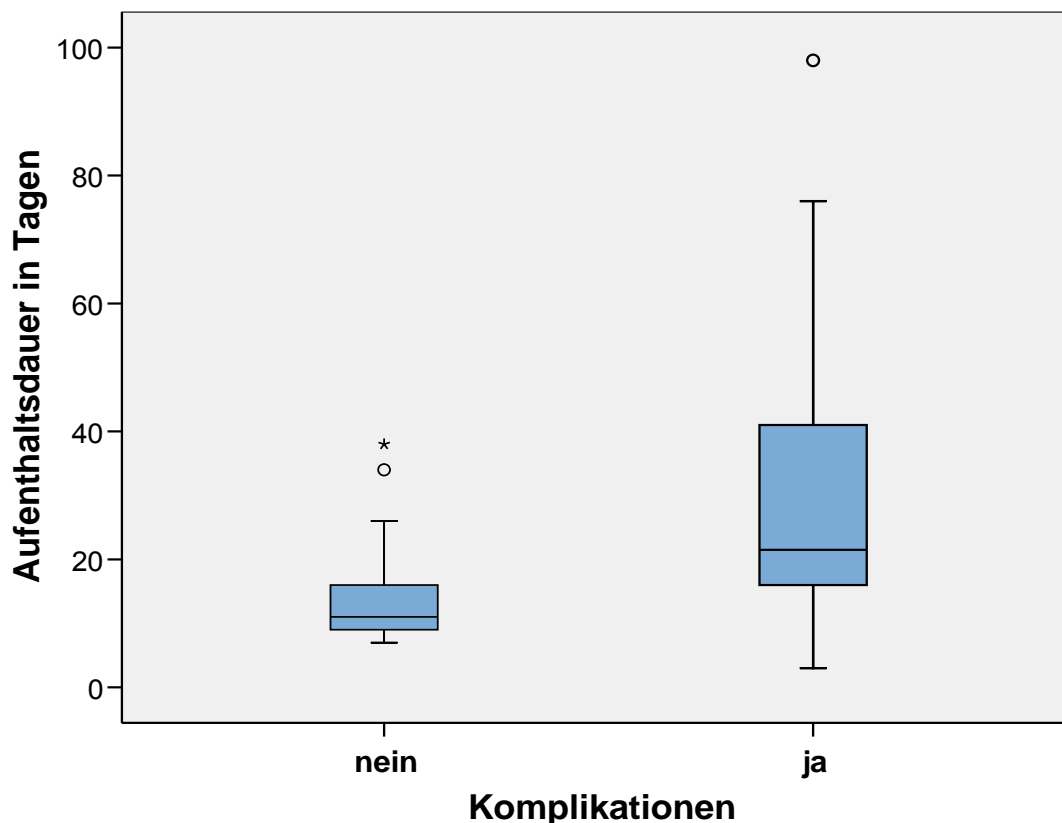


Abbildung 7: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nach erweiterter Hemihepatektomie/Trisektorektomie, unterteilt nach Komplikationen

Die Verweildauer der Patienten, die sich einer erweiterten Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie ohne Komplikationen unterzogen haben, lag im Mittel bei  $14 \pm 7$  Tagen (7-38). Nach postoperativen Komplikationen war sie erheblich länger. Die Patienten blieben durchschnittlich  $31 \pm 25$  Tage (3-98) im Krankenhaus. Im Vergleich der Mittelwerte ergibt sich ein signifikanter Unterschied ( $\alpha < 0,001$ ).

Auf der Normalstation verbrachten die Patienten im Mittel  $13 \pm 7$  Tage (6-37) nach einer erweiterten Hemihepatektomie oder Trisektorektomie ohne Komplikationen und  $23 \pm 22$  Tage (0-96) nach einer ausgedehnten Leberresektion mit Komplikationen.

Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $\alpha = 0,011$ ).

Patienten, die eine erweiterte Hemihepatektomie oder Trisektorektomie ohne Komplikationen erhielten, blieben durchschnittlich  $1 \pm 1$  Tage (0-4) auf der Intensivstation. Patienten mit Komplikationen verbrachten mit statistischer Sicherheit ( $\alpha < 0,001$ ) längere Zeit dort:  $8 \pm 13$  Tage (1-50).

#### **4.3.8 Mortalität nach Majorresektionen**

Nach erweiterten Hemihepatektomien ist kein Patient verstorben.

Fünf Todesfälle gab es dagegen nach einer Trisektorektomie.

Der Unterschied ist statistisch signifikant ( $\alpha = 0,002$ ) – siehe Tabelle 14.

#### 4.4 Analyse erfasster Einflussfaktoren auf die manifeste Komplikationsrate

Die Art der Resektion bestimmte die Gliederung des Patientengutes.

In der Gruppe eins zeigt das Resektionsausmaß (erweiterte Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie) einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate ( $\alpha = 0,001$ ). Tabelle 19 und 20 geben einen Überblick überprüfter und erwiesener Einflussfaktoren (Signifikanz  $< 0,05$ ; fett markiert) auf die Komplikationsrate. Aufgrund der kleinen Fallzahlen konnte für die verschiedenen Parenchymqualitäten der Leber kein signifikanter Einfluss auf die Komplikationsrate nachgewiesen werden. Infolgedessen wurden alle Patienten, die einen normalen Organzustand hatten, einer Gruppe zugeteilt und alle anderen Patienten, die beispielsweise eine zirrhotisch oder fibrotisch veränderte Leber hatten, ebenfalls einer Gruppe zugeordnet. Diese Einteilung erbrachte einen signifikanten Einfluss auf die Komplikationsrate (siehe Tabelle 19).

Um zu testen, ob die ermittelten Einflussfaktoren nicht von anderen zusätzlichen Variablen abhängen, wurde für die statistisch signifikanten Variablen zusätzlich eine logistische Regression durchgeführt.

In der Gesamtgruppe zeigten sich keine Veränderungen der signifikanten Variablen. Die getesteten Kovariaten hatten keinen Einfluss auf deren statistische Aussagekraft. Damit sind die als signifikant getesteten Variablen unabhängige Einflussfaktoren für Komplikationen. In der Gruppe eins (siehe Tabelle 20) blieb der statistische Effekt der Einflussfaktoren, jedoch nicht deren Signifikanz  $< 0,05$ . Die kleine Fallzahl der Gruppe der Majorresektionen hat einen entscheidenden Einfluss auf dieses Ergebnis.

Tabelle 19: Risikofaktoren für Komplikationen bei allen 190 Patienten

<b>Variable</b>	<b>Zahl</b>	<b>Komplikationsrate für alle Fälle n=190</b>	<b>Signifi- kanz</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>95%-Konfidenz- Intervall</b>
Alter ≥70 Jahre <70 Jahre	32 158	11 (34,4%) 44 (27,8%)	0,522	1,357	0,61 – 3,05
Kardiologische Erkrankung ja nein	101 89	30 (29,7%) 25 (28,1%)	0,873	1,082	0,58 – 2,03
Adipositas ja nein	46 144	16 (34,8%) 39 (27,1%)	0,352	1,436	0,71 – 2,92
Diabetes ja nein	26 164	8 (30,8%) 47 (28,7%)	0,826	1,065	0,43 – 2,64
Niereninsuffizienz ja nein	3 187	1 (33,3%) 54 (28,9%)	1	1,231	0,11 – 13,87
Organzustand normal verändert	133 57	29 (21,8%) 26 (45,6%)	<b>0,002</b>	<b>3,008</b>	<b>1,55 – 5,84</b>
Geschlecht weiblich männlich	108 82	32 (29,6%) 23 (28,0%)	0,812	1,080	0,57 – 2,04
ASA 1 und 2 3 und 4	119 71	28 (23,5%) 27 (37,5%)	<b>0,047</b>	<b>1,994</b>	<b>1,05 – 3,78</b>
Hilusokklusion ja nein	8 182	4 (50,0%) 51 (28,0%)	0,232	2,569	0,62 – 10,66
Multivisceral ja nein	18 172	7 (38,9%) 48 (27,9%)	0,412	1,644	0,60 – 4,49
Resektion Gallengang ja nein	12 178	9 (75,0%) 46 (25,8%)	<b>0,001</b>	<b>8,609</b>	<b>2,23 – 33,18</b>
Resektion Pfortadergabel ja nein	5 185	4 (80,0%) 51 (27,3%)	<b>0,025</b>	<b>10,510</b>	<b>1,15 – 96,28</b>
Teilresektion V. cava ja nein	2 188	1 (50,0%) 54 (28,7%)	0,496	2,481	0,15 – 40,39
Indikation benigne maligne	54 136	10 (18,5%) 45 (33,1%)	<b>0,036</b>	<b>2,176</b>	<b>1,03 – 4,73</b>

Tabelle 20: Risikofaktoren für Komplikationen in der Gruppe ausgedehnter Leberresektionen (erweiterte Hemihepatektomien und Trisektorektomien)

<b>Variable</b>	<b>Zahl</b>	<b>Komplikationsrate Majorresektionen n=55</b>	<b>Signifi- kanz</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>95%-Konfidenz- Intervall</b>
Alter ≥70 Jahre <70 Jahre	9 46	3 (33,3%) 15 (32,6%)	1	1,033	0,23 – 4,71
Kardiologische Erkrankung ja nein	27 28	8 (29,6%) 10 (35,7%)	0,631	0,758	0,24 – 2,35
Adipositas ja nein	12 43	3 (25,0%) 15 (34,9%)	0,731	0,622	0,15 – 2,65
Diabetes ja nein	6 49	3 (50,0%) 15 (30,6%)	0,381	2,267	0,41 – 12,55
Organzustand normal verändert	38 17	12 (31,6%) 6 (35,3%)	0,786	0,846	0,52 – 2,83
Geschlecht weiblich männlich	34 21	13 (38,2%) 5 (23,8%)	0,268	1,981	0,59 – 6,71
ASA 1 und 2 3 und 4	35 20	10 (28,6%) 8 (40,0%)	0,385	1,667	0,52 – 5,30
Hilusokklusion ja nein	3 52	0 (0%) 18 (34,6%)	0,543	-	-
Multivisceral ja nein	1 54	1 (100,0%) 17 (31,5%)	0,327	-	-
Resektion Gallengang ja nein	5 50	4 (80,0%) 14 (28,0%)	<b>0,035</b>	<b>10,286</b>	<b>1,06 – 100,22</b>
Resektion Pfortadergabel ja nein	5 50	4 (80,0%) 14 (28,0%)	<b>0,035</b>	<b>10,286</b>	<b>1,06 – 100,22</b>
Teilresektion V. cava ja nein	1 54	1 (100,0%) 17 (31,5%)	0,327	1,059	0,95 – 1,19
Indikation benigne maligne	5 50	1 (20,0%) 17 (34,0%)	1	2,061	0,21 – 19,91



#### 4.5 Vergleich der postoperativen Laborwerte

Um den Einfluss der durchgeführten Leberresektion auf die Leberfunktion festzustellen, wurden postoperative Laborwerte ermittelt. Für jede Gruppe wurde der Maximalanstieg beziehungsweise der maximale Abfall des jeweiligen Parameters in Bezug auf die postoperative Zeitachse erfasst. Gegebenfalls könnten postoperative Verläufe eines bestimmten Laborwerts Anzeichen für Komplikationen sein und so frühere therapeutische Maßnahmen möglich machen.

Tabelle 21 gibt einen zusammenfassenden Überblick der Ergebnisse. In Bezug auf die Maximal-/Minimalwerte der einzelnen Laborparameter ergaben sich zwischen den drei Resektionsgruppen im Hinblick auf den Bilirubinwert, die ASAT sowie die Thromboplastinzeit signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 21).

Teilt man das gesamte Patientenkollektiv in zwei Gruppen ein, Leberresektionen mit postoperativen Komplikationen sowie Leberresektionen ohne postoperative Komplikationen und betrachtet dann den maximalen Bilirubinanstieg nach der durchgeführten Leberresektion, offenbaren sich signifikante Unterschiede ( $\alpha = 0.008$ ). Ebenso gilt dies für die Thromboplastinzeit und den Albuminwert (Albumin:  $\alpha < 0,001$ , siehe Abb. 10; Thromboplastinzeit:  $\alpha = 0,01$ , siehe Abb. 9).

Tabelle 21: Maximalwerte bzw. Minimalwerte und Tage der fünf dokumentierten Laborwerte in den drei Leberresektionsgruppen

	Maximalwert ASAT in $\mu\text{mol/l.s}$	Maximal- tag * ASAT	Maximalwert Bilirubin in $\mu\text{mol/l.s}$	Maximal- tag * Bilirubin	Maximalwert GLDH in $\mu\text{mol/l.s}$	Maximal- tag * GLDH	Minimalwert Albumin in g/l	Minimal- tag * Albumin	Minimal- wert Quick in %	Minimal- tag * Quick
Erweiterte Hemi- hepatektomie & Trisektorektomie (n=55)	7,14 $\pm$ 4,76 (0,49-25,06)	2	49 $\pm$ 38 (11-210)	3	3414 $\pm$ 3786 (104-16133)	2	24 $\pm$ 7 (11-63)	7	58 $\pm$ 15 (28-97)	2
Hemi- hepatektomie (n=70)	7,10 $\pm$ 8,63 (0,47-70,10)	2	39 $\pm$ 23 (12-123)	2	3912 $\pm$ 9313 (95-73754)	2	24 $\pm$ 5 (10-35)	5	62 $\pm$ 16 (30-94)	2
Bi-/Mono- segmentektomie (n=65)	7,27 $\pm$ 11,95 (0,52-83,21)	2	27 $\pm$ 19 (8-141)	2	5452 $\pm$ 13984 (185-101146)	3	25 $\pm$ 4 (14-35)	5	78 $\pm$ 18 (20-105)	2
Gesamt (n=190)	7,17 $\pm$ 9,03 (0,47-83,21)	2	38 $\pm$ 28 (8-210)	2	4252 $\pm$ 9937 (95-101146)	2	25 $\pm$ 5 (10-63)	6	66 $\pm$ 19 (20-105)	2
Signifikanz (Kruskal- WallisTest)	<b>0,002</b>		<b>&lt; 0,001</b>		n.s.		n.s.		<b>&lt; 0,001</b>	

\* Tag, an dem der Laborwert postoperativ sein Maximum bzw. Minimum annahm

Anschließend wurden die Laborwerte an den postoperativen Tagen eins, drei, sieben und zwölf herangezogen. Die zwei Gruppen (Leberresektionen mit postoperativen Komplikationen und Leberresektionen ohne postoperative Komplikationen) wurden anhand des Laborwertverlaufes verglichen.

Betrachtet man den Verlauf des Bilirubinwertes bei Patienten nach Leberresektionen mit und ohne Komplikationen, offenbaren sich an den Tagen drei, sieben und zwölf signifikante Unterschiede (siehe Abb. 8). Ebenso betrifft dies die Thromboplastinzeit und den Albuminwert. Es zeigen sich signifikante Unterschiede an den postoperativen Tagen drei, sieben und zwölf (siehe Abb. 9 und 10).

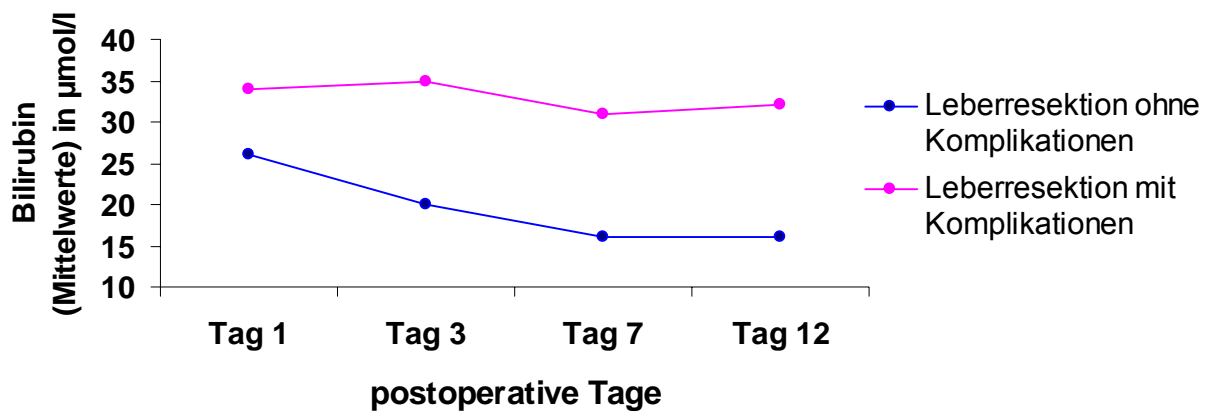


Abbildung 8: Bilirubinwert nach Leberresektionen mit und ohne Komplikationen

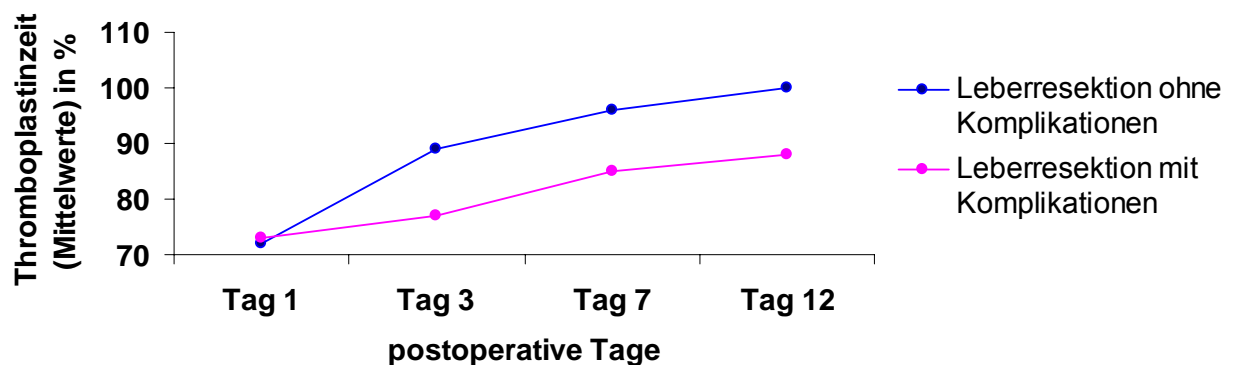


Abbildung 9: Quick (Thromboplastinzeit) nach Leberresektionen mit und ohne Komplikationen

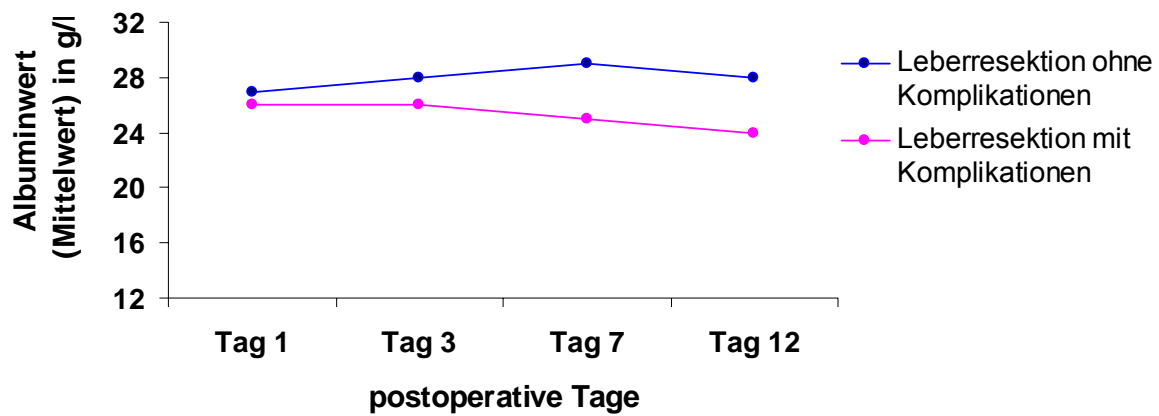


Abbildung 10: Albuminwerte nach Leberresektionen mit und ohne Komplikationen

Hingegen zeigen die postoperativen Verläufe von GLDH und ASAT keine signifikanten Unterschiede (siehe Abb. 11 und 12).

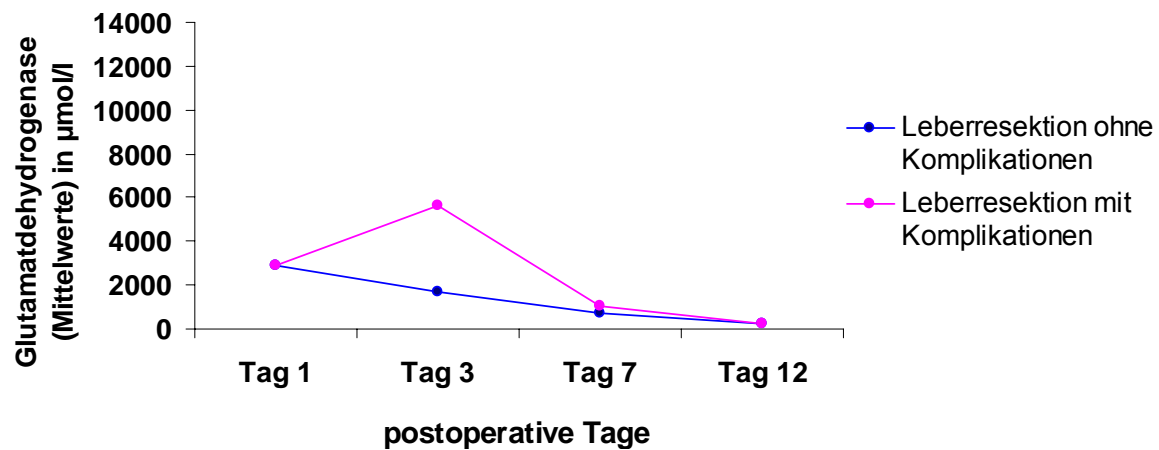


Abbildung 11: GLDH nach Leberresektionen mit und ohne Komplikationen

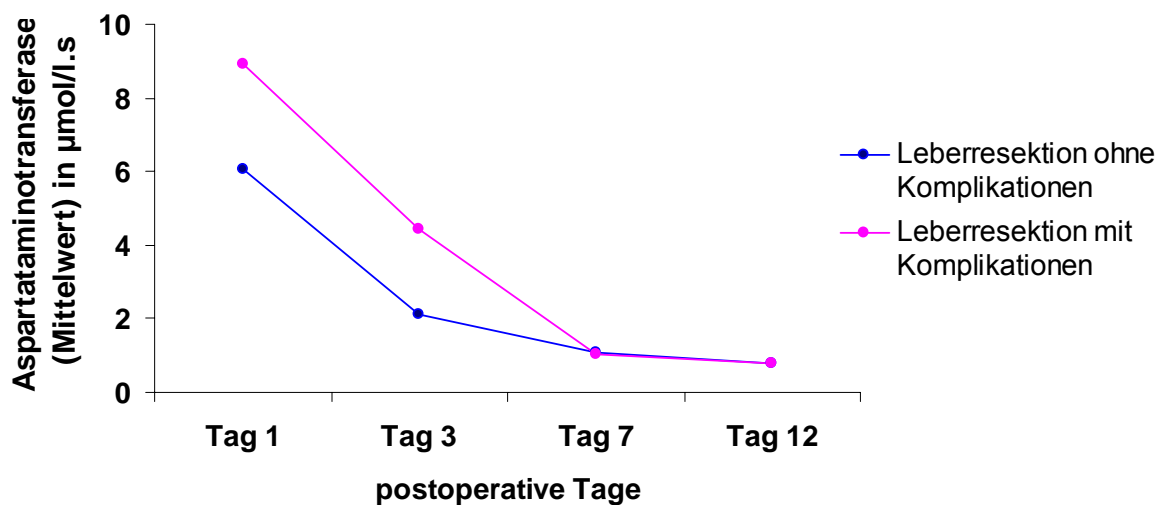


Abbildung 12: ASAT-Werte nach Leberresektionen mit und ohne Komplikationen

## 5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit erhebt eine Analyse an 190 Leberresektionen im Zeitraum vom 01.05.2004 bis zum 31.12.2005, die in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena durchgeführt wurden.

Es soll insbesondere ein Vergleich zwischen Major- und Minorresektionen erhoben werden, da als erwiesen gilt, dass Morbidität und Mortalität in starkem Maß von dem herbeigeführten Parenchymverlust abhängen. Anliegen dieser Arbeit ist es, Indikationen und Technik der chirurgischen Therapie von Lebererkrankungen im Universitätsklinikum Jena zu analysieren und das damit verbundene Risiko und die Komplikationen sowie deren Einflussfaktoren aufzuzeigen. Hierbei wird besonderes Augenmerk einerseits auf die vorbestehenden Einflussfaktoren des Patienten selbst sowie auf die herbeigeführten chirurgischen Risikofaktoren gelegt. Die Ergebnisse sollen nachfolgend mit den in internationalen Studien und Untersuchungen veröffentlichten Ergebnissen verglichen und diskutiert werden.

### 5.1 Präoperatives Risikoprofil des Patientenkollektives

Die Altersverteilung ist, mit einem mittleren Patientenalter von 56 Jahren in unserer Untersuchungsgruppe, ähnlich in internationalen Studien zu finden.

Ein im Vergleich jüngeres Patientenkollektiv untersuchten Belghiti et al. (mittleres Alter 50 Jahre) und Rui et al. (mittleres Alter 45 Jahre) in ihren Arbeiten (Belghiti et al. 2000, Rui et al. 2003). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung sind in der Mehrzahl der Untersuchungen Männer und Frauen etwa gleich vertreten. Nur in der Untersuchung von Jarnagin et al. 2002 wird das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Komplikationsrate postuliert (siehe Tabelle 22). Dies konnten wir nicht bestätigen. Im Hinblick auf die Häufigkeit von Nebenerkrankungen im Patientenkollektiv ließen sich im Vergleich zur Literatur keine wesentlichen Differenzen feststellen. Das Patientenprofil scheint zumindest in den Untersuchungen der westlichen Welt ähnlich zu sein.

Kardiovaskuläre Erkrankungen und der Diabetes mellitus finden sich auch in anderen Untersuchungen mit Häufigkeiten von rund 40% und 10% (Jarnagin et al. 2002, Melendez et al. 2001, Lang et al. 2006).

Statistisch signifikanten Einfluss präoperativer Faktoren auf die postoperative Komplikationsrate der drei Leberresektionsgruppen besaßen in dem untersuchten Patientenkollektiv die Parenchymqualität der Leber und die ASA-Klassifikation.

Im Wesentlichen werden damit die aus der Literatur bekannten Faktoren zur Risikoabschätzung bestätigt. Tabelle 22 gibt einen Überblick über die von anderen Autoren ermittelten präoperativen Risikofaktoren.

Tabelle 22: Postulierte präoperative Risikofaktoren

Autor	Jahr	Patienten- zahl	<b>Postulierte präoperative Risikofaktoren</b>
Belghiti et al.	2000	747	<b>ASA &gt; 1</b> , Steatosis hepatis
Huo et al.	2003	245	Alter (> 65), Diabetes mellitus,
Jarnagin et al.	2002	1803	<b>Komorbidität</b> , Geschlecht (weiblich), Alter, präoperativer Albuminwert und Bilirubinwert
Melendez et al.	2001	226	Kreatinin > 1,3 mg/dl, Bilirubin > 6 mg/dl, Cholangitis
Poon et al.	2004	1222	Geschlecht, <b>Organzustand (Zirrhose)</b> , Kreatinin, <b>Hyperbilirubinämie</b> , Hypoalbuminämie und Thrombozytopenie
Schindl et al.	2007	104	Body- Mass- Index
Schroeder et al.	2006	587	<b>ASA</b> , Alter
Shimada et al.	1998	388	Alter, Kreatinin, ASAT, <b>Organzustand (Fibrose)</b> , Diabetes mellitus
Sun et al.	2005	146	Diabetes mellitus
Wei et al.	2003	155	Komorbidität, Hämoglobin < 10 g/dl
Yamanaka et al.	1994	434	Präoperativer Albuminwert
Jena		190	<b>ASA 3 &amp; 4, Organzustand (normal vs. verändert), Indikation (maligne vs. benigne)</b>

\* in unserer Untersuchung ebenfalls postulierte Risikofaktoren sind fett hervorgehoben

Im Weiteren erfasste Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Adipositas, COPD, Niereninsuffizienz und Herz-Kreislauf-Erkrankungen zeigten in unserer Untersuchung keine statistische Relevanz. Allerdings gehen diese Begleiterkrankungen in die ASA-Klassifikation mit ein. Das heißt, um den isolierten Einfluss einer Komorbidität zu beurteilen, ist möglicherweise die hier untersuchte Patientenzahl zu gering.

Ein Vergleich zwischen präoperativem Risikoprofil der Lebendleberspender mit dem Risikoprofil der übrigen leberresezierten Patienten bekräftigt die obige Aussage. Der ASA-Wert dieser Patienten lag in der gesamten Gruppe in 67% der Fälle bei eins und in 33% der Fälle bei zwei, ein Patient litt an einer Begleiterkrankung kardiovaskulären Ursprungs und die Parenchymqualität der Leber war in allen Fällen nicht pathologisch verändert. Nach der Leberlebendspende ergaben sich bei diesen zwölf Patienten keine Komplikationen.

Insbesondere der ASA-Wert ist anhand unserer Ergebnisse als klinisch einfach praktikables Kriterium zur peri- und postoperativen Risikoabschätzung zu werten. Entsprechend unserer Ergebnisse wiesen Wolters et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen ASA-Stadien und Operationscharakteristika, wie beispielsweise Operationsdauer, Blutverlust, Verweildauer auf der Intensivstation, Komplikationsrate und Mortalität, nach. Ein erhöhtes Komplikationsrisiko fand sich hierbei im ASA-Stadium III und IV (Wolters et al. 1996).

Nachfolgend muss erwähnt werden, dass aufgrund der kleinen Fallzahlen für die verschiedenen Parenchymqualitäten kein signifikanter Einfluss auf die Komplikationsrate nachgewiesen werden konnte, sondern lediglich die Tatsache, ob es sich um normales oder verändertes Leberparenchym handelt, zu einem signifikanten Unterschied in der Komplikationsrate führte.

## 5.2 Einfluss intraoperativer Faktoren auf den postoperativen Verlauf nach Leberresektionen

In der vorliegenden Arbeit wurde nur bei acht von 190 Patienten eine Hilusokklusion durchgeführt. Durch die Verbesserung der Operationstechniken ist diese in der heutigen Zeit nicht mehr als Standard zu finden. Vier dieser Patienten erlitten eine postoperative Komplikation. Statistisch offenbart sich also kein Unterschied im Vergleich zu den leberresezierten Patienten ohne Hilusokklusion.

Der eingestellte ZVD, der nur bei den 55 Patienten der Gruppe eins ermittelt werden konnte, lag im Mittel bei  $3,15 \pm 1,7$ . Um den Einfluss auf die Komplikationsrate zu prüfen, wurden diese Patienten anhand des Zentralen Venendruckes in zwei Gruppen eingeteilt. Ein Zusammenhang von höherem ZVD ( $> 3 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) und höherer Komplikationsrate durch die vermeintlich stärkere Blutungsneigung während der Resektion konnte durch unsere Untersuchung nicht bestimmt werden.

Die postoperative Komplikationsrate war bei niedrigen und hohen Zentralen Venendrüken relativ gleich verteilt. Auch der Transfusionsbedarf unterschied sich in den beiden Gruppen kaum. Smyrniotis et al. beschrieben das gehäufte Auftreten von Komplikationen bei höherem ZVD (52% vs. 18%,  $\alpha < 0,005$ ). Bei einem ZVD  $> 6 \text{ cm H}_2\text{O}$  kam es ferner zu einem längerem Krankenhausaufenthalt: 15 Tage vs. 10 Tage;  $\alpha < 0,05$  (Smyrniotis et al. 2004).

Tabelle 23: Angegebener Blutverlust (Mittelwert in ml) verschiedener Autoren bei Leberresektionen in aufsteigender Reihenfolge

Blut-verlust in ml	Autoren	Patienten-zahl	Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate
450	Parikh et al.2003	108	Nicht angegeben
600	Jarnagin et al.2002	1803	Ja
618	Aldrighetti et al.2003	129	Nicht angegeben
975	Melendez et al.2001	226	Ja ( $> 3000\text{ml}$ )
980	Poon et al.2004	1222	Ja ( $> 1000\text{ml}$ )
986	Johnson et al.2006	108	Nicht angegeben
1586	Tanaka et al.2004	76	Nein
2000	Wei et al.2003	155	Nein
2024	Poon et al.2002	525	Nicht angegeben



Die oben gezeigte Tabelle 23 gibt einen Überblick über den Blutverlust in internationalen Studien.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein mittlerer Transfusionsbedarf in der Gruppe der großen Leberresektionen von durchschnittlich 340 ml.

Die Arbeitsgruppen um Melendez et al. und Poon et al. fanden einen negativen Zusammenhang zwischen Blutverlust und Komplikationsrate heraus. Jedoch erst ab einem Blutverlust von drei bzw. einem Liter (Melendez et al. 2001, Poon et al. 2004).

Die nachfolgende Tabelle 24 gibt eine Übersicht über postulierte operative Risikofaktoren auf Komplikationen nach Leberresektionen. Einer der maßgeblichen operativen Einflussfaktoren ist die durchgeführte Leberresektion und der sich daraus ergebende Parenchymschaden. Der Parenchymverlust korrelierte in der Arbeit von Lindner et al. mit der Morbiditäts- und Mortalitätsrate (Lindner et al. 2006).

Der Resektionstyp hatte in der vorliegenden Untersuchung einen entscheidenden Einfluss auf die Komplikationsrate: geringste Morbiditätsrate und Mortalitätsrate in der Gruppe der Mono- und Bisegmentektomien (Komplikationen: 24,6%). Dabei waren, wie erwartet, die größeren Leberresektionen (Gruppe eins und zwei) mit einer höheren Komplikationsrate belastet (31,2%). Jarnagin et al. stellten das Ausmaß der Resektion mit den postoperativen Komplikationen in Zusammenhang (siehe auch Tabelle 24): Patienten, die eine Segmentektomie erhielten, erwartete eine Komplikationsrate von 32%, im Gegensatz zu 75%, wenn Patienten sechs Lebersegmente entfernt worden sind (Jarnagin et al. 2002). Ein ähnlicher Trend zeigte sich in der Mortalitätsrate: Sie stieg von < 1% (< 3 Segmente) auf 5% an, wenn fünf Segmente entfernt wurden.

Der Verlust von Leberparenchym bedeutet nicht nur einen Verlust hepatischer Funktion für den Stoffwechsel, sondern auch eine Reduzierung immunologischer Kapazität mit postoperativ erhöhtem Risiko für Infektionen (Arii et al. 1985, Kimura et al. 1996, Lan et al. 2003, Schindl et al. 2007, Shirabe et al. 1997, Wiezer et al. 1999).

Teilresektionen von Gallengang, Pfortader oder Vena cava bedeuten zwar nicht zwangsläufig einen höheren Parenchymverlust, bergen in sich aber eine Risikoerhöhung. Dies wird durch andere Untersucher, die ebenfalls extrahepatische Prozeduren durchführten, ähnlich belegt (Belghiti et al. 2000, Jarnagin et al. 2002, Lang et al. 2006, Poon et al. 2004).

Tabelle 24: Übersicht: Operative Einflussfaktoren auf Komplikationen nach Leberresektionen

Autor	Jahr	Anzahl	Risikofaktoren für Komplikationen
Belghiti et al.	2000	747	<b>Resektionstyp, extrahepatische Prozeduren</b>
Benzoni et al.	2007	287	<b>Resektionstyp</b> , Pringle Manöver, Bluttransfusion
Capussotti et al.	2004	55	Transfusion, Tumorgroße über 10cm
Jarnagin et al.	2002	1803	<b>Resektionstyp (&gt; 3 Segmente), extrahepatische Prozeduren</b> , Transfusion, Operationszeit, Blutverlust,
Lang et al.	2006	52	Bluttransfusion, Operationszeit, <b>extrahepatische Prozeduren</b>
Melendez et al.	2001	29	Blutverlust, Vena cava Resektion
Nanashima et al.	2005	166	<b>Resektionstyp</b>
Poon et al.	2004	1222	<b>Resektionstyp</b> , Pringle Manöver, Blutverlust, <b>extrahepatische Prozeduren</b>
Poon et al.	2002	535	Blutverlust
Schindl et al.	2007	104	<b>Reseziertes Lebervolumen</b> , Bluttransfusion, Blutverlust
Sun et al.	2005	146	Bluttransfusion
Tanaka et al.	2004	39	<b>Reseziertes Lebervolumen</b>
Wei et al.	2003	155	Pringle Manöver, Bluttransfusion
Yamashita et al.	2001	781	Risikobesetzte chirurgische Intervention, Bsp.: zentrale Bisegmentektomie
Jena		190	<b>Resektionstyp, Teilresektion Gallengang und Pfortader</b>

\* in unserer Untersuchung ebenfalls postulierte Risikofaktoren sind fett hervorgehoben

Kein Vergleich konnte in dieser Arbeit im Hinblick auf den Einfluss verschiedener operativer Gerätetechniken gemacht werden, da im Universitätsklinikum Jena gegenwärtig nur eine Resektionstechnik (CUSA) verwendet wird.

## 5.3 Postoperativer Verlauf nach Leberresektionen

### 5.3.1 Postoperative Aufenthaltsdauer nach Leberresektionen

Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nach einer Leberresektion nimmt stetig ab. Eine Studie von Dimick et al. zeigte, dass 1989 noch eine mittlere Verweildauer von 11 Tagen vorherrschte, während es im Jahre 2000 nur noch sieben Tage waren. Eine Unterscheidung im Hinblick auf die durchgeführte Leberresektion erfolgte durch Einteilung in anatomische und atypische Resektionen (Dimick et al. 2004). In unserer Untersuchung blieben die Patienten im Mittel  $20 \pm 17$  Tage nach einer erweiterten Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie,  $16 \pm 12$  Tage nach einer Hemihepatektomie und  $15 \pm 11$  Tage nach einer Bisegmentektomie oder Monosegmentektomie im Krankenhaus. Dies ist deutlich länger, als in anderen aktuellen Untersuchungen aufgeführt wird. Die Tabelle 25 gibt zusätzlich die durchgeführte Leberresektion und die Komplikationsrate an. Man erkennt, dass Gruppen, in denen auch Trisektorektomien durchgeführt wurden, durchschnittlich eine längere postoperative Aufenthaltsdauer aufwiesen.

Lang et al. ermittelte des Weiteren die mittlere Aufenthaltsdauer auf der ITS nach Trisektorektomien. Diese betrug einen Tag, range 1-51 (Lang et al. 2006). Das Patientengut hatte ähnliche Komorbiditäten wie unsere Untersuchungsgruppe, jedoch wurden ausschließlich Patienten mit einem maximalen ASA-Wert von drei operiert. Die 13 Trisektorektomie-Patienten von Ladurner et al. verbrachten im Mittel ebenfalls einen Tag auf der ITS (Ladurner et al. 2003). Patienten, die im Universitätsklinikum Jena reseziert wurden, verblieben nach einer Trisektorektomie bzw. erweiterten Hemihepatektomie im Mittel drei Tage unter intensivmedizinischer Betreuung. Zwei Tage waren es nach Hemihepatektomien und nach Bi- bzw. Monosegmentektomien nur einen Tag. Im Vergleich ergibt sich auch hier eine etwas längere Aufenthaltsdauer. Die postoperative Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von unserem Patientenkollektiv mit Komplikationen ( $n = 55$ ) lag im Mittel bei  $4 \pm 8$  Tagen, während Patienten, die keine Komplikation erlitten ( $n = 135$ ), nur  $1 \pm 1$  Tage auf der ITS verbrachten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $\alpha < 0,001$ ).

Tabelle 25: Durchschnittliche postoperative Aufenthaltsdauer in Tagen (Mittelwert) nach Leberresektionen (geordnet nach aufsteigender postoperativer Aufenthaltsdauer)

postoperative Aufenthaltsdauer in Tagen	Autor	Patientenzahl	Art der Leberresektion	Kompl. in %
7	Parikh et al. 2003	108	Erweiterte Hemihepatektomien, Hepatektomien, Segmentresektionen	40
8	Poon et al. 2004	1222	Erweiterte Hemihepatektomien, Hepatektomien, Segmentresektionen	33
9	Aldrighetti et al. 2003	129	Erweiterte Hemihepatektomien, Hepatektomien, Segmentresektionen	18
9	Fong et al. 1999	1001	Trisektorektomien, Erweiterte Hemihepatektomien, Hepatektomien, Segmentresektionen	31
10	Jarnagin et al. 2002	1803	Erweiterte Hemihepatektomien, Hepatektomien, Segmentresektionen	45
10	Stewart et al. 2004	137	Erweiterte Hemihepatektomien, Hepatektomien, Segmentresektionen	40
11	Johnson et al. 2006	108	Trisektorektomien, Erweiterte Hemihepatektomien, Hepatektomien, Segmentresektionen	n.u.
11	Jena	12	Leberlebendspender (Hemihepatektomie)	0
13	Tocchi et al. 2004	78	Hemihepatektomien, Segmentresektionen	15
14	Poon et al. 2002	535	Erweiterte Hemihepatektomien, Hepatektomien, Segmentresektionen	37
14	Lang et al. 2006	52	Trisektorektomien	50
14	Ettorre et al. 2001	46	Hepatektomien	9
17	Jena	190	Trisektorektomie, Erweiterte Hemihepatektomien, Hepatektomien, Segmentresektionen	29
17	Cohnert et al. 1997	340	Erweiterte Hemihepatektomien, Hepatektomien, Segmentresektionen	27

### 5.3.2 Verlauf laborchemischer Funktionsparameter nach Leberresektionen

In unserer Untersuchung wurden fünf laborchemische Parameter zwischen den drei Resektionsgruppen verglichen. In diesem Vergleich stellten sich die Thromboplastinzeit, die ASAT sowie der Bilirubinwert mit signifikantem Unterschied zwischen den Maximal- bzw. Minimalwerten der drei Resektionsgruppen dar.

Betrachtet man die Laborwertverläufe der postoperativen Tage eins, drei, sieben und zwölf in Abhängigkeit von postoperativen Komplikationen, so zeigen Bilirubin, Thromboplastinzeit und Albumin signifikante Unterschiede.

Der Vergleich der postoperativen Bilirubinwerte zwischen einer Major- und Minor-Resektionsgruppe erbrachte bei Lang et al. einen statistisch signifikanten Unterschied (Lang et al. 2003). Die nachfolgende Tabelle 26 zeigt einen Vergleich mit den erhobenen Werten unserer Untersuchung.

Tabelle 26: Vergleich postoperativer Bilirubinwerte nach Major- und Minorresektionen

<b>Bilirubinwert</b>	<b>Maximalwert (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	<b>7. postoperativer Tag (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>
Lang et al. Majorresektion der Leber	54	29
Jena Majorresektion der Leber (Gruppe 1 & 2)	43	25
Lang et al. Minorresektion der Leber	34	27
Jena Minorresektion der Leber (Gruppe 3)	27	12

Ein erhöhtes Bilirubin deutet postoperativ offensichtlich auf die größere Beeinträchtigung der Leberfunktion nach der Resektion hin. Lang et al. konnten jedoch keinen Zusammenhang zur Komplikationsrate erkennen, da diese in beiden Gruppen vergleichbar war, ebenso speziell die Leberinsuffizienz (Lang et al. 2003).

Vergleicht man in unserer Untersuchung den maximalen Bilirubinanstieg bei Patienten nach Leberresektionen mit und ohne Komplikationen beziehungsweise mit und ohne Leberinsuffizienz, ergeben sich signifikante Unterschiede (Leberinsuffizienz  $\alpha < 0,001$ ; Komplikationen  $\alpha = 0.008$ ). Somit könnte anhand des Anstiegs des Bilirubinwertes ein Rückschluss auf mögliche Komplikationen erfolgen, jedoch nur in einem begrenzten zeitlichen Rahmen, da oftmals im Rahmen des Bilirubinanstiegs die Komplikation schon manifest ist.

Um diese Aussage nochmals zu präzisieren, wäre es sinnvoll auch präoperative Bilirubinwerte in später folgende Untersuchungen mit aufzunehmen. Dies würde eine bessere Beobachtungsmöglichkeit für die Patienten aufzeigen, die bereits präoperativ einen erhöhten Bilirubinwert vorweisen.

Ebenso gilt dies für die Thromboplastinzeit und den Albuminwert. Im Vergleich der Patienten mit und ohne Komplikationen bzw. Leberinsuffizienz zeigen sich signifikanten Unterschiede (Thromboplastinzeit: Leberinsuffizienz  $\alpha < 0,001$ , Komplikationen  $\alpha = 0,01$ ; Albumin: Leberinsuffizienz  $\alpha = 0,02$ , Komplikationen  $\alpha < 0,001$ ).

Eine interessante Beobachtung stellte die Gruppe von Balzan vor. Es wurde versucht eine standardisierte Definition für postoperatives Leberversagen zu finden und zugleich exakte Vorhersagemöglichkeiten. Die postoperative Mortalitätsrate lag bei 3,4%, davon waren 77% Patienten mit größerer Leberresektion (Hemihepatektomie und mehr). Patienten, die im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes weder eine Prothrombinzeit unter 50%, noch einen Bilirubinwert über 50  $\mu\text{mol/l}$  erreichten, hatten eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate. Schlussfolgernd daraus definierte die Gruppe um Balzan die „50-50 Kriterien“, als eine Präsenz von einem Bilirubinwert über 50 $\mu\text{mol/l}$  und gleichfalls einer Prothrombinzeit unter 50%. Traten die „50-50 Kriterien“ am postoperativen Tag fünf auf, so war dies eine einfache, frühe und exakte Vorhersage einer postoperativen Mortalitätsrate über 50% (Balzan et al. 2005). Versucht man diese Bedingung auf Patienten der Universitätsklinik Jena zu beziehen, dann kristallisieren sich vier Patienten heraus, die die „50-50 Kriterien“ am 3. postoperativen Tag erfüllten. Zwei Patienten davon (50%) verstarben während des Krankenhausaufenthalts.

Die Arbeitsgruppe um Ettorre führte einen Vergleich der Laborwerte zwischen zwei Gruppen (Patienten  $> 65$  und  $< 45$  Jahre) durch, um das Regenerationspotential der Leber in Abhängigkeit vom Lebensalter zu erkennen: Der maximale Anstieg des Bilirubinwertes erfolgte am 2. postoperativem Tag (35  $\mu\text{mol/l}$ ) und unterschied sich in den Gruppen nicht (Ettorre et al. 2001). Vergleicht man den maximalen Anstieg des Bilirubinwertes in unserer Arbeit bei über und unter 65jährigen leberresezierten Patienten, ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

Zur Verbesserung der Leberdurchblutung und Reduktion des Zellschadens erhielten neun Patienten nach einer erweiterten Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie (n = 55) postoperativ ein Prostaglandinanalogen. Die Abb. 13 zeigt den Verlauf von zwei postoperativen Laborwerten (Bilirubin und ASAT) in der Gruppe der großen Leberresektionen. Dafür wurden die 55 Patienten zuvor in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit (n = 9) und ohne postoperative Prostaglandintherapie (n = 46). Obwohl die durchgeführte Signifikanzprüfung keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen zeigt, kann man anhand der Abbildung einen positiven Trend und damit einen kleinen Benefit für die Prostaglandintherapie deuten (siehe Abb.13).

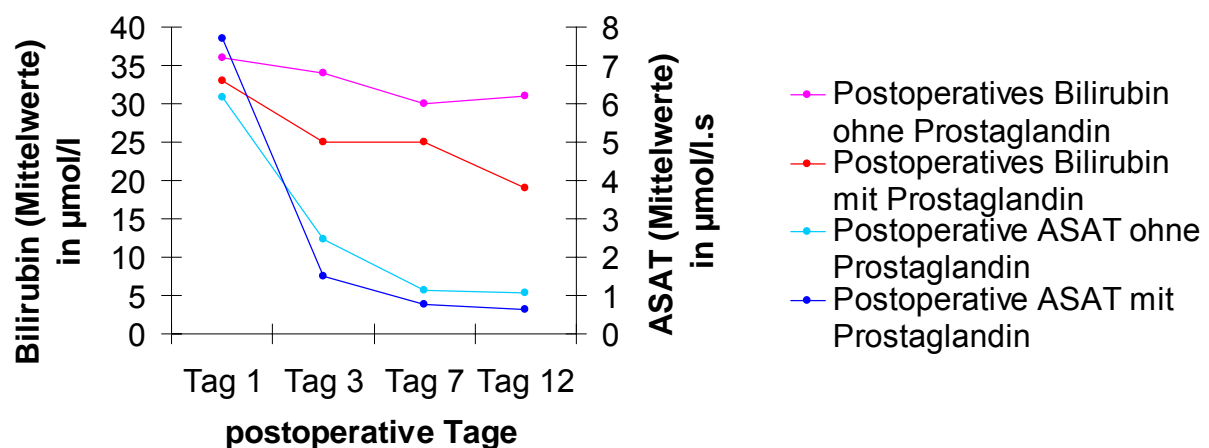


Abbildung 13: Vergleich der Verläufe von ASAT und Bilirubin nach Majorresektionen mit und ohne postoperative Prostaglandintherapie

Anhand der Komplikationsrate sowie der Aufenthaltsdauer, verglichen zwischen Patienten mit und ohne Prostaglandininfusionen, zeigte sich kein Häufigkeitsunterschied, jedoch ist die Anzahl der therapierten Patienten gering. In anderen aktuellen Studien wird auf diese Art der Behandlung noch nicht ausreichend eingegangen. Am Universitätsklinikum Jena läuft derzeit eine prospektive randomisierte Studie, um den Wert dieser Therapie zu überprüfen.

## 5.4 Komplikationen und Mortalität nach Leberresektionen

### 5.4.1 Komplikationen nach Leberresektionen

In der vorliegenden Arbeit ergab sich eine postoperative Komplikationsrate von 28,9% in der Gesamtgruppe nach 190 Leberresektionen, 24,6% nach Mono- und Bisegmentresektionen, 30,0% nach Hemihepatektomien und 32,7% nach erweiterten Hemihepatektomien und Trisektorektomien.

Tabelle 27 gibt einen Überblick über die einzelnen Komplikationen im Vergleich zwischen anderen Studien und unseren postoperativen Ergebnissen. Für unsere Gesamtgruppe liegt die Komplikationsrate in einem international vergleichbaren Bereich. Das Auftreten einer Nachblutung (3%), einer Leberinsuffizienz (4%), kardiopulmonaler Komplikationen (4%; 3%) oder einer Wundinfektion (5%) ist im Mittel nicht höher als in anderen Zentren (siehe Tabelle 27).

Die häufigste Komplikation unserer Untersuchung war die Galleleckage (16%), die bei 30 der 190 operierten Patienten beobachtet werden konnte.

Die Anzahl der Gallenleckagen war stark von intraoperativen Faktoren abhängig.

Vergleicht man beispielsweise die Anzahl der Gallenleckagen bei Patienten mit und ohne Teilresektion der Gallenwege, ergeben sich folgende Unterschiede ( $\alpha = 0.08$ ): Von zwölf Patienten, bei denen eine Teilresektion des Gallengangs erforderlich war, erlitten vier Patienten postoperativ eine Galleleckage (33%). Betrachtet man in dieser Richtung speziell die Majorresektionsgruppe (erweiterte Hemihepatektomie, Trisektorektomie), so erlitten von den fünf Leberresektionen, die auf eine Teilresektion des Gallengangs erweitert wurden, zwei Patienten eine Galleleckage.

Da das Patientenkollektiv und die operativen Strategien aber meist abweichen, ist ein Vergleich mit anderen internationalen Untersuchungen schwierig.

Lediglich die Gruppen von Lang et al. und Nakai et al. wiesen eine ähnlich hohe Rate an Gallengangskomplikationen auf.

Lang et al. unternahmen bei 52 Patienten linke Trisektorektomien, woraufhin eine hohe Komplikationsrate von 50% entsprechend der ausgedehnten Resektion resultierte (Lang et al. 2006).



In der Untersuchung von Nakai et al. ging es speziell um die Prävention von Gallengangsleckagen. Das Team führte insgesamt 39 Leberresektionen durch, davon 14 Bisegmentresektionen, 16 Hemihepatektomien und neun erweiterte Hemihepatektomien. Nach der Resektion wurde mit Hilfe eines Gallengangskatheters Luft eingeführt und geprüft, ob eine Gallengangsleckage vorlag. War dies der Fall, wurde eine retrograde transhepatische Gallengangsdrainage platziert. Hatte sich die Leckage verschlossen, wurde die Drainage nach zwei Wochen entfernt (Nakai et al. 2004).

Lam et al. führten 616 Leberresektionen durch, davon 64 Trisektorektomien, 100 erweiterte Hemihepatektomien, 224 Hemihepatektomien und restlich Mono- und Bisegmentresektionen. Sie konnten die Rate an biliären Komplikationen mit Hilfe des Methylenblau-Tests nach der Resektion senken. Bei 20% der Leberresektionspatienten kam es bei der Durchführung des Tests zu einem positiven Ergebnis. Dadurch sollten okkulte Leckagen bereits intraoperativ gesichert werden. Ein weiteres Hilfsmittel dieser Arbeitsgruppe war die intraoperative Cholangiographie, diese wurde jedoch nur vereinzelt durchgeführt, wenn die Unversehrtheit des Gallengangs zu bezweifeln war (Lam et al. 2001).

Auf dem 124. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 2007 in München stellte die Allgemein-, Visceral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf ihren Erfahrungsbericht nach 70 Leberresektionen vor. Durch das Düsseldorfer Team wurden 32 Segmentresektionen, 16 Hemihepatektomien, acht erweiterte Hemihepatektomien und 14 Trisektorektomien durchgeführt. Topp et al. verglichen die Ergebnisse anhand von zwei Resektionstechniken, zum einen dem auch in Jena verwendeten CUSA-System (51 Operationen), zum anderen ein bipolares Resektionsgerät, dem so genannten Habib-Sealer (19 Resektionen), mit der eine Radiofrequenzablation-unterstützte Leberresektion möglich ist. Galleleckagen fanden sich dabei nur nach den Resektionen mit dem CUSA-System. Nach Resektionen mit dem Habin-Sealer zeigten sich dagegen keine Galleleckagen, was zu einer deutlichen Reduktion der Liegezeiten führte. Trotzdem bleiben weitere Ergebnisse abzuwarten, da der Anteil der Resektionen mit 19 Operationen gering ist (Topp et al. 2007).

In der Untersuchung von Yamashita et al. fand sich als Risikofaktor für eine Galleleckage die Art der Leberresektion, wie beispielsweise die anteriore Segmentresektion, die zentrale Bisegmentektomie und die Resektion des Lobus caudatus (Yamashita et al. 2001).

Durch das Team von Ladurner wurden 13 Trisektorektomien durchgeführt, bei sechs Patienten wurde die Operation auf extrahepatische Prozeduren erweitert. Sechs Patienten (46%) entwickelten postoperativ eine Galleleckage (Ladurner et al. 2003).

Die Art des Tumor (CCC oder HCC) spielte bei Tanaka et al. eine entscheidende Rolle. Patienten, bei denen ein CCC reseziert wurde, erlitten signifikant mehr Galleleckagen (33% vs. 7%). Ein Trend zeigte sich in dieser Untersuchung im Hinblick auf die Art der Resektion. Patienten, bei denen eine linksseitige Hemihepatektomie oder eine zentrale Bisegmentektomie durchgeführt wurde, erlitten deutlich mehr Gallengangsleckagen als Patienten mit rechtsseitiger Hemihepatektomie: 56% vs. 7% (Tanaka et al. 2002).

In der vorliegenden Arbeit erhielten fünf Patienten mit einem CCC eine erweiterte Hemihepatektomie oder Trisektorektomie. Zwei dieser Patienten (40%) erlitten nachfolgend eine Komplikation. Bei einem der Patienten mit CCC kam es nach der Trisektorektomie zu einer Galleleckage. Dies ist, auch im Hinblick auf die geringe Patientenzahl, nicht signifikant. Ein Einfluss der Primärdiagnose scheint in unserer Untersuchung insofern nachweisbar, dass bei Patienten mit benigner Grunderkrankung weniger Komplikationen nach der Leberresektion auftraten als bei Patienten, die ein Tumorleiden als Grunderkrankung hatten (22,2% (n = 12/54) vs. 31,6% (n = 43/136)).

Als Ursache für den mit weniger Komplikationen behafteten postoperativen Verlauf muss man auch das junge Durchschnittsalter der Patienten mit benigner Grunderkrankung (n = 54) von 45 Jahre (19-74) vs. 60 Jahre (26-80) diskutieren und die damit niedrigere Komorbidität in dieser Patientengruppe.

Beispielsweise besteht für die manifesten kardiovaskulären Erkrankungen ein signifikanter Häufigkeitsunterschied (26% vs. 64%).

Verdeutlicht wird dieser Sachverhalt anhand der ASA-Werte dieser beiden Patientengruppen (siehe Kapitel 4.2.1.2).

Im Gegensatz dazu finden sich in der Gruppe der Majorresektionen (erweiterte Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie; n = 55) nur fünf Patienten, die aufgrund einer benignen Erkrankung operiert wurden.

Die Komplikationsrate nach Trisektorektomien ist in der vorliegenden Arbeit deutlich erhöht (65%). Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei 58 Jahren (42-75 Jahren).

Auch in anderen aktuellen Studien wird nach ausgedehnten Leberresektionen eine höhere Komplikationsrate beobachtet.

Beispielsweise 50% Komplikationen und eine Mortalitätsrate von 11,9% resultierten nach linken Trisektorektomien durch das Team von Lang et al, dabei trat in 10% der Fälle eine Leberinsuffizienz auf (Lang et al. 2006). Diese war in allen fünf Fällen mit einem letalen Ausgang nach der Operation verbunden.

Die Arbeitsgruppe um Wei führte 155 erweiterte Hemihepatektomien durch. In dieser Arbeit korrelierte das Ausmaß der Resektion mit der Komplikationsrate, welche 55,5% betrug (Wei et al. 2003).

Jarnagin et al. fanden einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der resezierten Lebersegmente und der perioperativen Morbidität und Mortalität. Die Komplikationsrate stieg progredient an. Wurden sechs Segmente reseziert – Trisektorektomie – (544 Patienten), resultierte eine Komplikationsrate von 75% (Jarnagin et al. 2002).

Eine relativ geringe Komplikationsrate nach Trisektorektomien konnten Rui und sein Team vorweisen. Bei 33 rechtsseitigen Trisektorektomien resultierte eine Komplikationsrate von nur 15% (Rui et al. 2003). Auffällig war dabei das junge Patientenkollektiv (mittleres Alter: 45 Jahre). Obwohl die Begleiterkrankungen nicht genau angegeben sind, spricht ein jüngeres Lebensalter für eine geringere Anzahl an Komorbiditäten – ein Einfluss auf die geringere Komplikationsrate ist anzunehmen.

Durch die Untersuchung von Schindl et al. wurde versucht einen genauen Zusammenhang zwischen verbliebenem Restlebertvolumen und postoperativer Leberinsuffizienz bzw. postoperativen Infektionen zu finden. Die Komplikationsrate stieg dabei signifikant mit kleiner werdenden Restlebertvolumen.

Jedoch sollte dies kein Grund sein eine Majorresektion nicht durchzuführen, wenn die Chance auf Heilung und die präoperative Konstitution des Patienten das Risiko überwiegt (Schindl et al. 2005).

Die Rate der Leberinsuffizienz nach erweiterten Leberresektionen (erweiterte Hemihepatektomie und Trisektorektomie) liegt in unserer Patientengruppe bei 9,1%, wobei ein Patient an dieser Komplikation verstarb.

In vielen Untersuchungen wird nicht auf die Festlegung und Definition einzelner Komplikationen, wie beispielsweise der Leberinsuffizienz, eingegangen.

Eine Ausnahme stellen Jarnagin et al. dar. Die Komplikation einer postoperativen Leberinsuffizienz wurde hier folgendermaßen definiert: Prolongierte Hyperbilirubinämie unabhängig von einer Gallenwegsobstruktion, klinisch symptomatische Aszites, prolongierte Koagulopathie und/oder hepatische Enzephalopathie (Jarnagin et al. 2002). Auch van de Kerkhove et al. beschäftigten sich mit dem postoperativen Leberversagen und seiner Behandlung. Die Diagnose wurde gestellt, wenn das Plasmabilirubin über 250 µmol/l anstieg (van de Kerkhove et al. 2003). Eine Hyperbilirubinämie über 10 mg/dl stellte die Diagnose eines Leberversagens in der Untersuchung von Ohtsuka et al. und Parikh et al. (Ohtsuka et al. 2003, Parikh et al. 2003).

Eine Leberinsuffizienz am Universitätsklinikum Jena wurde wie folgt diagnostiziert: Prolongierte Hyperbilirubinämie unabhängig von einer Gallenwegsobstruktion und/oder klinische Symptome, wie symptomatische Aszites oder hepatische Enzephalopathie (vergleiche Jarnagin et al. 2002).

Durch die vier oben genannten Arbeitsgruppen wird ersichtlich, wie schwierig sich der Vergleich der einzelnen Arbeiten darstellt.

Tabelle 27: Vergleich von Komplikationen nach Leberresektionen in unterschiedlichen Zentren

<b>Autor</b>	Anzahl der Patienten	Kompli- kationen gesamt Patienten in %	Blutung	Leberin- suffizienz	Lungen- kompli- kationen	Galleleck/ infiziertes Biliom	Pankrea- titis	Aszites	Pleura- erguss	Wundin- fektionen	Kardiale Kompli- kationen
Aldrighetti et al. 2003	129	18%	1%	4%	7%	4%					
Belghiti et al. 2000	478	22%	2%	1%	12%	7%					
Benzoni et al. 2007	287	48%	10%	19%		5%		10%	30%		
Clavien et al. 2003	100	15%				1%			1%	6%	
Cohnert et al. 1997	340	27%	2%	5%	0,4%	6%	1%		3%		
Dupont-Bierre et al. 2005	84	26%	4%	4%		4%		2%			
Jarnagin et al. 2002	1803	45%	1%	5%	17%	9%			9%	6%	9%
Konopke et al. 1999	110	26%	1%		1%	4%			15%		
Lang et al. 2006	52	50%	4%	10%	8%	21%				2%	
Laurent et al. 2005	108	23%		5%		9%				3%	
Nagasue et al. 2001	100	22%	1%		2%	4%	2%		7%	2%	
Nakai et al. 2004	39	45%	3%	3%		21%		3%	12%	3%	

<b>Autor</b>	Anzahl der Patienten	Kompli- kationen gesamt Patienten in %	Blutung	Leberin- suffizienz	Lungen- kompli- kationen	Galleleck/ infiziertes Biliom	Pankrea- titis	Aszites	Pleura- erguss	Wundin- fektionen	Kardiale Kompli- kationen
Nanashima et al. 2005	166			11%	29%	8%		34%	40%		
Ohtsuka et al. 2003	64	50%	2%	10%	2%	8%			16%	16%	
Parikh et al. 2003	108	40%		5%	11%	8%				10%	
Pawlik et al. 2006	147	26%	1%	1%	5%	6%		1%	1%	3%	
Poon et al. 2002	535	37%	2%	7%		6%		0,3%	8%	12%	3%
Poon et al. 2004	1222	33%	2%	4%	8%	9%		1%	5%	17%	3%
Rui et al. 2003	33	15%	3%	6%		6%					
Schroeder et al. 2006	587	32%	6%		15%					7%	4%
Sun et al. 2005	146	25%	1%	1%		5%		6%	8%	2%	2%
Tanaka et a. 2004	76	22%	1%	1%	1%	6%				3%	
Tocchi et al. 2004	78	15%	1%		2%	5%					
Wei et al. 2003	155	56%	5%			8%		38%	15%	9%	5%
Jena - Gesamtes Patientenkollektiv	190	29%	3%	4%	3%	16%	0%			5%	4%

#### 5.4.2 Revisionseingriffe nach Leberresektionen

Nach Angaben in der Literatur werden Revisionseingriffe nach Leberresektionen in 2-12% der Fälle erforderlich. Als Hauptursachen werden Gallenwegs- und Blutungskomplikationen aufgeführt (siehe Tabelle 28). In unserer Untersuchung betrug die Rate nach Majorresektionen (erweiterte Hemihepatektomie und Trisektorektomie) 16%. Die häufigste Ursache war ein Galleleck (n = 5). Nach einfacher Hemihepatektomie wurden in 11% Revisionseingriffe verzeichnet. Die häufigste Indikation bildeten hier eine Nachblutung und ein Galleleck. Im Anschluss an Segment- bzw. Bisegmentresektionen wurde bei 6% ein Revisionseingriff durchgeführt. Auch hier war die häufigste Ursache eine Nachblutung. Insgesamt waren nach 190 Leberresektionen 21 (11%) Revisionseingriffe nötig. Tabelle 28 präsentiert zusätzlich die Ergebnisse anderer aktueller Untersuchungen.

Tabelle 28: Revisionseingriffe nach Leberresektionen und deren Ursachen

Autor	Patienten- zahl	Kompli- kationen	Revisions- Eingriffe	Anzahl der Majorresektionen/ Hemihepatektomien	Gründe
Belghiti et al. 2000	478	22%	15 (3%)	333 (45%)	9 Blutungs- komplikationen 6 Gallefisteln / Abszess
Cohnert et al. 1997	340	22%	12 (5%)	92 (38%)	4 Blutung 3 Abszess / Gallefistel 3 Peritonitis 2 Anastomosen- Insuffizienz
Ettorre et al. 2001	46	32%	1 (2%)	46 (100%) nur Hemihepatektomien	1 Blutung
Noguera et al. 2005	18	28%	2 (11%)	17 (94%)	1 Abszess 1 Gallengangsstenose
Rui et al. 2003	33	15%	4 (12%)	33 (100%) nur Trisektorektomien	2 Galleleckage 1 Blutung 1 Leberinsuffizienz
Jena	190	29%	21 (11%)	125 (66%)	8 Galleleckage 6 Blutung/ Hämatom 3 Drainagedislokation/ Platzbauch 2 Darmperfusion/ Ileus 1 Pfortaderthrombose 1 Pleuraempyem

Naturgemäß zeigt sich, dass nach größeren Lebereingriffen eine höhere Komplikationsrate und damit auch eine höhere Rate an Revisionseingriffen resultieren. Nach rechten Trisektorektomien berichteten Rui et al. über eine Häufigkeit von Revisionseingriffen von 12%. Dies wird ebenfalls durch unsere Arbeit bestätigt. Vergleicht man die häufigsten Ursachen von Revisionseingriffen und die zentrumseigene Rate, liegt insgesamt eine Übereinstimmung mit den Literaturangaben vor.

#### **5.4.3 Mortalität nach Leberresektionen**

Innerhalb der letzten zwei Dekaden ist die Mortalität nach Leberresektionen nicht zuletzt durch die Weiterentwicklung der Operationstechniken sowie durch eine Verbesserung der Intensivmedizin deutlich gesunken.

Dimick et al. berichteten über eine Mortalität von 5,3% im Zeitraum 1999/2000 im Gegensatz zu noch 10,4% 1988/89 (Dimick et al. 2004).

In der vorliegenden Arbeit ergab sich eine Mortalitätsrate von 4,2% (8 Patienten). Davon starben fünf Patienten nach einer Trisektorektomie, zwei nach einer Hemihepatektomie und ein Patient nach einer Bisegmentektomie.

Ähnliche Mortalitätsraten fanden sich nach erweiterten Hemihepatektomien, wie beispielsweise 8,4% von 155 Leberresektionen (Wei et al. 2003) und 11,9% nach Trisektorektomien bei 52 Patienten (Lang et al. 2006).

Die eigenen Ergebnisse mit einer Mortalität von 2,9% in der Gruppe der Hemihepatektomien und 9,1% in der Gruppe der Majorresektionen liegen in einem vergleichbaren Bereich.

Die Analyse der fünf verstorbenen Trisektorektomiepatienten zeigt: Drei Patienten verstarben an direkten Komplikationen der ausgedehnten Leberresektion. Ein Trisektorektomiepatient verstarb aufgrund eines postoperativen Mediainfarktes und zentralem kardialen Versagen. Ein weiterer Patient an einem Rechtsherzversagen nach komplizierter Operation in Zusammenarbeit mit dem Team der Herzchirurgie und Ersatz der V.cava (rechter Vorhof bis Einmündung Nierenvenen).

Alle fünf Patienten litten an einer malignen Vorerkrankung.



Als Ursachen zeigen sich die nach ausgedehnten Leberresektionen deutlich reduzierte hepatische Reserve, mit möglicher Folge einer Leberinsuffizienz, septischen Komplikationen und Galleleckagen sowie das Eintreten kardiovaskulärer Komplikationen oder von Blutungskomplikationen.

Ein Vergleich der ASA-Werte der verstorbenen Patienten zeigt außerdem, dass ein Patient der ASA 2, fünf Patienten der ASA 3 und zwei der ASA 4 angehörten. Daher ist bereits präoperativ eine exaktere Risikoabschätzung für den Einzelnen zu fordern, an der sich die Entscheidung zur Operation, aber auch die Risikoaufklärung des jeweiligen Patienten orientiert. Im Einzelfall bleibt somit abzuwägen, ob ein zwar potentiell kurativer, jedoch deutlich risikobelasteter Eingriff auch solchen Patienten angeboten werden sollte, bei denen die präoperative Kondition das kalkulierte Benefit zusätzlich erheblich schmälert.

## 6. Schlussfolgerungen

Die Klinik für Allgemeine, Viszerale und Gefäßchirurgie stellt im Hinblick auf Leberresektionen ein so genanntes „High-volume“ Zentrum dar. Die hier vorgelegte Auswertung von 190 Leberresektionen im Zeitraum vom 01.05.2004 bis zum 31.12.2005 zeigt insbesondere im Vergleich zwischen Majorresektionen (Trisektorektomie und erweiterte Hemihepatektomie) und Minorresektionen (Mono- und Bisegmentektomien) in der ersten Gruppe eine wesentlich höhere Komplikationsrate (32,7% vs. 24,6%) und Mortalitätsrate (9,1% vs. 1,5%), bezogen auf die Einzelgruppen. Insgesamt liegen die Ergebnisse hinsichtlich Morbidität und Mortalität in einem international vergleichbaren Bereich. Zusätzlich bestand eine verlängerte postoperative Aufenthaltsdauer von Patienten nach Leberresektionen im Vergleich zu Literaturangaben (Aldrighetti et al. 2003, Parikh et al. 2003). Daraus lässt sich ableiten, dass sowohl therapeutische Strategien zur Senkung der Komplikationsrate durch präoperative Risikostratifizierung als auch durch Anpassung des intraoperativen Vorgehens überdacht werden müssen.

Folgende Ansätze sind denkbar:

1. Präoperativ sollte individuell für jeden Patienten eine Risikostratifizierung erfolgen, die sowohl vorbestehende Risikofaktoren als auch spezifische Faktoren des Eingriffs erfasst. Insbesondere bei den benignen Erkrankungen sollten sich die kalkulierten Gefahren des Eingriffs so gering wie möglich darstellen. Diese Risikoeinschätzung muss Bestandteil einer individuellen Patientenaufklärung sein.
2. In der Zukunft werden computergestützte Verfahren zur virtuellen Resektionsplanung erweitert, um dem Operateur bessere prä- und intraoperative Bedingungen ermöglichen zu können. Dies verspricht eine Senkung der perioperativen Morbidität und Mortalität (Lang und Broelsch 2007). Eine umfassende Interdisziplinäre Betreuung vermag Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Damit wären ein komplexes, auf die Patienten abgestimmtes anästhesiologisches und chirurgisches Management intraoperativ sowie eine optimale postoperative Betreuung möglich (Rädle et al. 2007).

3. Im Sinne des Qualitätsmanagement und der Qualitätssicherung sollten weiterhin über die eingerichtete Datenbank Risikofaktoren und Komplikationsraten prospektiv erfasst und einer jährlichen Analyse zugeführt werden. Optimal wäre eine daraus resultierende Leitlinie zur Krankenhaus-spezifischen prä- und postoperativen Behandlung von Leberresektionen bzw. zur Handhabung im Falle von Komplikationen.
4. Speziell für die aufgetretenen Gallenwegskomplikationen sollten Vermeidungsstrategien geprüft werden. Ansätze hierzu bieten die Arbeiten von Nakai et al. 2004 und Lam et al. 2001, in denen verschiedene Methoden zur intraoperativen Detektion von Galleleckagen vorgestellt wurden.
5. Die in dieser Arbeit aufgeführten unmittelbar postoperativen Ergebnisse sollten weiterverfolgt werden. Gerade für die malignen Erkrankungen kann das wirkliche Benefit in Einbeziehung der Rezidivrate und der Langzeitüberlebensraten vollständig beurteilt werden. Eine wichtige Rolle spielen dabei die Tumorzentren.
6. Zum Qualitätsmanagement gehören nicht allein die chirurgischen Ergebnisse. Ein wichtiger Faktor ist zugleich die Zufriedenheit der Patienten nach der Operation. Hierzu zählen subjektive Erfahrungen, wie Wohlbefinden, psychische Konstellation und das „Alltagsleben“. Dies könnte mit Hilfe des Hausarztes oder mit einem speziellen Patientenfragebogen erfasst werden.

## **7. Literatur- und Quellenverzeichnis**

- (1) Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. 2004. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 239(6):818-25.
- (2) Aldrighetti L, Arru M, Caterini R, Finazzi R, Comotti L, Torri G, Ferla G. 2003. Impact of advanced age on the outcome of liver resection. *World J Surg*, 27(10):1149-54.
- (3) Arii S, Shibagaki M, Takahashi S, Taki Y, Yokoo N, Jikko A, Tanaka J, Kamiyama Y, Takasan H, Ozawa K. 1985. Changes in the reticuloendothelial phagocytic function after partial hepatectomy. *J Lab Clin Med*, 105(6):668-72.
- (4) Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H. 2000. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*, 231(4):480-6.
- (5) Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. 2005. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*, 242(6):824-9.
- (6) Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. 2000. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg*, 191(1):38-46.
- (7) Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, Adani GL, Baccarani U, Favero A, Zompicchiati A, Bresadola F, Uzzau A. 2007. Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. *Langenbecks Arch Surg*, 392(1):45-54.
- (8) Bismuth H, Majno PE, Adam R. 1999. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 19(3):311-22.

- (9) Bockisch A, Kühl H, Freudenberg L, Antoch G, Müller S, Forsting M. 2006. PET/CT – is it evolution or revolution in oncologic diagnosis? Deutsches Ärzteblatt 103, Ausgabe 5: A-249 / B-215 / C-210.
- (10) Buttenschoen K, Carli Buttenschoen D. 2003. Echinococcus granulosus infection: the challenge of surgical treatment. Langenbecks Arch Surg, 388(4):218-30.
- (11) Capussotti L, Muratore A, Massucco P, Ferrero A, Polastri R, Bouzari H. 2004. Major liver resections for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: early and long-term outcomes. Liver Transpl, 10(2 Suppl 1):64-8.
- (12) Cherqui D, Tantawi B, Alon R, Piedbois P, Rahmoundi A, Dhumeaux D, Julien M, Fagniez PL. 1995. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Results of aggressive surgical management. Arch Surg, 130(10):1073-8.
- (13) Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, Jochum W. 2003. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. Ann Surg, 238(6):843-50.
- (14) Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. 1992. Proposed classifications of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. Surgery, 111(5):518-26.
- (15) Cohnert TU, Rau HG, Buttler E, Hernandez-Richter T, Sauter G, Reuter C, Schildberg FW. 1997. Preoperative risk assessment of hepatic resection for malignant disease. World J Surg, 21(4):396-400.
- (16) Couinaud C. 1957. Le foi. Etudes anatomiques et chirurgicales. Masson, Paris, France, p 9.
- (17) Curley SA. 2005. Outcomes after surgical treatment of colorectal cancer liver metastases. Semin Oncol, 32(6 Suppl 9):109-11.

- (18) De Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. 1996. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology*, 24(6):1386-91.
- (19) Delattre JF, Avisse C, Flament JB. 2000. Anatomic basis of hepatic surgery. *Surg Clin North Am*, 80(1):345-62.
- (20) Dietrich CF, Schuessler G, Trojan J, Fellbaum C, Ignee A. 2005. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol*, 78(932):704-7.
- (21) Dimick JB, Wainess RM, Cowan JA, Upchurch GR Jr, Knol JA, Colletti LM. 2004. National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J Am Coll Surg*, 199(1):31-8.
- (22) Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss L. 2006. Quantitative studies using positron emission tomography (PET) for the diagnosis and therapy planning of oncological patients. *Hell J Nucl Med*, 9(1):10-21.
- (23) Dupont-Bierre E, Compagnon P, Raoul JL, Fayet G, de Lajarte-Thirouard AS, Boudjema K. 2005. Resection of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: analysis of risk factors for survival. *J Am Coll Surg*, 201(5):663-70.
- (24) El-Serag HB, Mason AC. 1999. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*, 11; 340(10): 745-50.
- (25) El-Serag HB. 2001. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*, 5(1):87-107.
- (26) Ettorre GM, Sommacale D, Farges O, Sauvant A, Guevara O, Belghiti J. 2001. Postoperative liver function after elective right hepatectomy in elderly patients. *Br J Surg*, 88:73-76.

- (27) Ferrero A, Polastri R, Muratore A, Zorzi D, Capussotti L. 2004. Extensive resections for colorectal liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 11(2):92-6.
- (28) Fischer L, Thorn M, Neumann JO, Schöbinger M, Heimann T, Grenacher L, Meinzer HP, Friess H, Büchler M. 2005. The segments of the hepatic veins – is there a spatial correlation to the Couinaud liver segments? *Eur J Radiol*, 53(2):245-55.
- (29) Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. 1999. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 230(3):309-18.
- (30) Foster JH. 1991. History of liver surgery. *Arch Surg*, 126(3):381-7.
- (31) Chau GY, Lui WY, King KL, Wu CW. 2005. Evaluation of effect of hemihepatic vascular occlusion and the Pringle maneuver during hepatic resection for patients with hepatocellular carcinoma and impaired liver function. *World J Surg*, 29(11):1374-83.
- (32) Hamilton SR, Aalton LA. 2000. World health organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon.
- (33) Hardy KJ. 1990. Liver surgery: the past 2000 years. *Aust N Z J Surg*, 60(10):811-7.
- (34) Hashimoto T, Nakayama S, Fukkuhara T, Okuno T, Takamine Y, Konishi Y, Tani T, Kajiwarra T. 1994. The state of recurrence and the role of hepatectomy in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 41(2):144-9.
- (35) Herfarth C. 2001. Leberchirurgie im technischen und konzeptionellen Umbruch. *Chirurg*, 72:103-4.

- (36) Herman P, Costa ML, Machado MA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Machado MC, Gama-Rodrigues JJ, Saad WA. 2005. Management of hepatic hemangiomas: a 14-year experience. *J Gastrointest Surg*, 9(6):853-9.
- (37) Hölscher AH, Schleimer K, Beckurts KTE, Brochhagen HG, Stippel DL. 2003. Präliminare Pfortaderligatur rechts vor erweiterter Hemihepatektomie bei synchronen Lebermetastasen. *Chirurg*, 74:860-5.
- (38) Hohmann J, Skrok J, Puls R, Albrecht T. 2003. Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced low MI real time ultrasound and SonoVue. *Rofo*, 175(6):835-43.
- (39) Horie T. 1989. Liver resection by water jet. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 90(1):82-92.
- (40) Hsieh CB, Yu CY, Tzao C, Chu HC, Chen TW, Hsieh HF, Liu YC, Yu JC. 2006. Prediction of the risk of hepatic failure in patients with portal vein invasion hepatoma after hepatic resection. *Eur J Surg Oncol*, 32(1):72-6.
- (41) Huang YL, Chen JH, Shen WC. Diagnosis of hepatic tumors with texture analysis in nonenhanced computed tomography images. 2006. *Acad Radiol*, 13(6):713-20.
- (42) Huo TI, Lui WY, Huang YH, Chau GY, Wu JC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. 2003. Diabetes mellitus is a risk factor for hepatic decompensation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing resection: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*, 98(10):2293-8.
- (43) Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. 2002. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*, 236(4):397-406.



- (44) Johnson ST, Blitz M, Kneteman N, Bigam D. Combined hepatic and inferior vena cava resection for colorectal metastases. 2006. *J Gastrointest Surg*, 10(2):220-6.
- (45) Jung G, Poll L, Cohnen M, Saleh A, Vogler H, Wettstein M, Willers R, Modder U, Koch JA. 2005. Differential diagnosis of focal liver lesions using contrast-enhanced MRI with SHU 555 A in comparison with unenhanced MRI and multidetector spiral-CT. *Rofo*, 177(11):1571-7.
- (46) Katkhouda N, Hurwitz M, Gugenheim J, Mavor E, Mason RJ, Waldrep DJ, Rivera RT, Chandra M, Campos GM, Offerman S, Trussler A, Fabiani P, Mouiel J. 1999. Laparoscopic management of benign solid and cystic lesions of the liver. *Ann Surg*, 229(4):460-6.
- (47) Kim GE, Thung SN, Tsui WM, Ferrell LD. 2006. Hepatic cavernous hemangioma: underrecognized associated histologic features. *Liver Int*, 26(3):334-8.
- (48) Kimura F, Miyazaki M, Suwa T, Kakizaki S. 1996. Reduction of hepatic acute phase response after partial hepatectomy in elderly patients. *Res Exp Med (Berl)*, 196(5):281-90.
- (49) Kimura F, Miyazaki M, Suwa T, Sugiura T, Shinoda T, Itoh H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu H, Yoshitome H. 2002. Evaluation of total hepatic vascular exclusion and pringle maneuver in liver resection. *Hepatogastroenterology*, 49(43):225-30.
- (50) Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. 2002. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using non invasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*, 224(3):748-56.

- (51) Konopke R, Stoelben E, Bunk A, Nagel M, Saeger HD. 1999. Early results and complications of surgery of liver metastases. *Chirurg*, 70(7):763-9.
- (52) Kuper H, Ye W, Broome U, Romelsjo A, Mucci LA, Ekbohm A, Adami HO, Trichopoulos D, Nyren O. 2001. The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral hepatitis, alcoholism, or cirrhosis, *Hepatology*, 34:714-8.
- (53) Laca L, Olejnik J, Vician M, Grandtnerova B, Zahradnik V. 2006. The effects of occlusive techniques on the short-term prognosis after liver resections. *Hepatogastroenterology*, 53(70):576-9.
- (54) Ladurner R, Brandacher G, Riedl-Huter C, Steurer W, Spechtenhauser B, Waldenberger P, Margreiter R, Konigsrainer A. 2003. Percutaneous portal vein embolisation in preparation for extended hepatic resection of primary nonresectable liver tumours. *Dig Liver Dis*, 35(10):716-21.
- (55) Lam CM, Lo CM, Liu CL, Fan ST. 2001. Biliary Complications during Liver Resection. *World J Surg*, 25(10):1273-6.
- (56) Lamade W, Glombitza G, Demir AM, Cardenas C, Meinzer HP, Richter G, Lehnert T, Herfarth C. 1999. Virtuelle Operationsplanung in der Leberchirurgie. *Chirurg*, 70:239-45.
- (57) Lan AK, Luk HN, Goto S, Chen SM, Eng HL, Chen YS, de Villa VH, Wang CC, Cheng YF, Chen CL, Lee JH, Javan B. 2003. Stress response to hepatectomy in patients with a healthy or a diseased liver. *World J Surg*, 27(7):761-4.
- (58) Lang H, Broelsch CE. Resektion und Transplantation bei Lebertumoren. 2007. *Internist*, 48:30-9.
- (59) Lang BH, Poon RT, Fan ST, Wong J. 2003. Perioperative and long-term outcome of major hepatic resection for small solitary hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Arch Surg*, 138(11):1207-13.

- (60) Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI, Radtke A, Frilling A, Molmenti EP, Malagó M, Broelsch CE. 2006. Left Hepatic Trisectionectomy for Hepatobiliary Malignancies. *J Am Coll Surg*, 203(3):311-321.
- (61) Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. 1997. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg*, 84(9):1255-9.
- (62) Laurent C, Blanc JF, Nobili S, Sa Cunha A, le Bail B, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Capdepon M, Saric J. 2005. Prognostic factors and longterm survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg*, 201(5):656-62.
- (63) Lee JG, Kang CM, Park JS, Kim KS, Yoon DS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR. 2006. The actual five- year survival rate of hepatocellular carcinoma patients after curative resection. *Yonsei Med J*, 47(1):105-12.
- (64) Lee SG, Hwang S. 2005. How I do it: assessment of hepatic functional reserve for indication of hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 12(1):38-43.
- (65) Lee VS, Lavelle MT, Rofsky NM, Laub G, Thomasson DM, Krinsky GA, Weinreb JC. 2000. Hepatic MR imaging with a dynamic contrast-enhanced isotropic volumetric interpolated breath-hold examination: feasibility, reproducibility, and technical quality. *Radiology*, 215(2):365-72.
- (66) Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien PA. 2005. How should transection of the liver be performed? : A prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies. *Ann Surg*, 242(6):814-23.
- (67) Lin T, Tsu K, Mien C, Chen C. 1958. Study on lobectomy on the liver. *J Formosa Med Assoc*, 57:742-59.

- (68) Lin TY. 1974. A simplified technique for hepatic resection: the crush method. *Ann Surg*, 180(3):285-90.
- (69) Lindner P, Cahlin C, Friman S, Hafstrom L, Klingenstierna H, Lonn L, Olausson M, Rizell M. 2006. Extended right-sided liver resection for colorectal liver metastases--impact of percutaneous portal venous embolisation. *Eur J Surg Oncol*, 32(3):292-6.
- (70) Lise M, Pilati P, Da Pian P, Mocellin S, Nitti D, Corazzino S. 2003. Treatment options for liver metastases from colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 22(4 Suppl):149-56.
- (71) MacSween RNM, Burt A, Portmann B. 2002. *Pathology of the Liver*, 4th edition, Churchill Livingstone, London, Edinburgh, New York.
- (72) Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmouni A, Cherqui D, Zafrani ES, Dhumeaux D. 2000. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology*, 118(3):560-4.
- (73) McLoughlin JM, Jensen EH, Malafa M. 2006. Resection of colorectal liver metastases: current perspectives. *Cancer Control*, 13(1):32-41.
- (74) Melendez J, Ferri E, Zwillman M, Fischer M, DeMatteo R, Leung D, Jarnagin W, Fong Y, Blumgart LH. 2001. Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. *J Am Coll Surg*, 192(1):47-53.
- (75) Miyagawa S, Kawasaki S. 2001. Präoperative portale Embolisation zur Induktion von Leberhyperthrophie. *Chirurg*, 72:770-4.
- (76) Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. 2005. How much liver resection is too much? *Am J Surg*, 190(1):87-97.

- (77) Nagano Y, Nagahori K, Kamiyama M, Fujii Y, Kubota T, Endo I. 2002. Improved functional reserve of hypertrophied contra lateral liver after portal vein ligation on rats. *J Hepatol*, 37(1): 72-7.
- (78) Nagasue N, Ono T, Yamanoi A, Kohno H, El-Assal ON, Taniura H, Uchida M. 2001. Prognostic factors and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Br J Surg*, 88(4):515-22.
- (79) Nagasue N, Uchida M, Makino Y, Takemoto Y, Yamanoi A, Hayashi T, Chang YC, Kohno H, Nakamura T, Yukaya H. 1993. Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 105(2):488-94.
- (80) Nagino M, Ando M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Nimura Y. 2001. Liver regeneration after major hepatectomy for biliary cancer. *Br J Surg*, 88:1084-1091.
- (81) Noguera Aguilar JF, Vicens Arbona JC, Morales Soriano R, Ibarra de la Rosa J, Arrivi Garcia-Ramos A, Cuadra Coll M, Dolz Abadia C, Pujol Tugores JJ. 2005. Liver resection in metastatic colorectal cancer: a multidisciplinary approach. *Rev Esp Enferm Dig*, 97(11):786-93.
- (82) Nakai T, Kawabe T, Shiraishi O, Shiozaki H. 2004. Prevention of bile leak after major hepatectomy. *Hepatogastroenterology*, 51(59):1286-8.
- (83) Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, Ide N, Morino S, Sumida Y, Tsuji T, Sawai T, Nakagoe T, Nagayasu T. 2005. Comparative analysis of postoperative morbidity according to type and extent of hepatectomy. *Hepatogastroenterology*, 52(63):844-8.
- (84) Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Togawa A, Yoshidome H, Shimamura F, Shimizu Y, Miyazaki M. 2003. Extended hepatic resection and outcomes in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 10(4):259-64.

- (85) Ohwada S, Kawate S, Hamada S, Yamada T, Sunose Y, Tsutsumi H, Tago K, Okabe T. 2006. Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 93(3):339-46.
- (86) Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. 2003. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg*, 7(8):1082-8.
- (87) Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. 2006. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg*, 10(2):240-248.
- (88) Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. 2004. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg*, 240(4):698-708;
- (89) Poon RT, Fan ST. 2004. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: patient selection and postoperative outcome. *Liver Transpl*, 10(2 Suppl 1):39-45.
- (90) Poon RT, Fan ST, Wong J. 2002. Does diabetes mellitus influence the perioperative outcome or long term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma? *Am J Gastroenterol*, 97(6):1480-8.
- (91) Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, Kunstlinger F, Mentha G, Nordlinger B, Patt Y, Primrose J, Roh M, Rougier P, Ruers T, Schmoll HJ, Valls C, Vauthey NJ, Cornelis M, Kahan JP. 2005. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 23(28):7125-34.
- (92) Puhalla, H, Laengle F. 2006. Gallbladder cancer – only surgery is curative. *European Surgery*, 38(2):100-6.

- (93) Rädle J, Rau B, Kleinschmidt S, Zeuzem S. 2007. Operatives Risiko bei hepatologischen und gastroenterologischen Erkrankungen. Deutsches Ärzteblatt, 104 (26): 1914-21.
- (94) Rau HG, Schauer R, Pickelmann S, Beyer BCM, Angele MK, Zimmermann A, Meimarakis G, Heizmann O, Schildberg FW. 2001. Dissektionstechniken in der Leberchirurgie. Chirurg, 72:105-12.
- (95) Roayaie S, Guarrera JV, Ye MQ, Thung SN, Emre S, Fishbein TM, Guy SR, Sheiner PA, Miller CM, Schwartz ME. 1998. Aggressive surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: predictors of outcomes. J Am Coll Surg, 187(4):365-72.
- (96) Rui Jing-An, Wang Shao-Bin, Chen Guang-Shu, Zhou li. 2003. Right trisectionectomy for primary liver cancer. World Journal of Gastroenterol, 9(4):706-709.
- (97) Sahani D, Mehta A, Blake M, Prasad S, Harris G, Saini S. 2004. Preoperative hepatic vascular evaluation with CT and MR angiography: implications for surgery. Radiographics, 24(5):1367-80.
- (98) Sahani D, Saini S, Pena C, Nichols S, Prasad SR, Hahn PF, Halpern EF, Tanabe KK, Mueller PR. 2002. Using multidetector CT for preoperative vascular evaluation of liver neoplasms: technique and results. AJR Am J Roentgenol, 179(1):53-9.
- (99) Schaible R, Textor J, Kreft B, Neubrand M, Schild H. 2001. Value of selective MIP reconstructions in respiratory triggered 3D TSE MR-cholangiographie on a workstation in comparison with MIP standard projections and single-shot MRCP. Röfo, 173:416-23.
- (100) Scheele J. 2001. Anatomiegerechte und atypische Leberresektion. Chirurg, 72:113-124.

- (101) M J Schindl, D N Redhead, K C H Fearon, O J Garden, S J Wigmore. 2005. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*, 54:289 - 296.
- (102) Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. 2006. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg*, 243(3):373-9.
- (103) Shimada M, Takenaka K, Fujiwara Y, Gion T, Shirabe K, Yanaga K, Sugimachi K. 1998. Risk factors linked to postoperative morbidity in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 85(2):195-8.
- (104) Shirabe K, Takenaka K, Yamatomto K, Kawahara N, Itasaka H, Nishizaki T, Yanaga K, Sugimachi K. 1997. Impaired systemic immunity and frequent infection in patients with Candida antigen after hepatectomy. *Hepatogastroenterology*, 44(13):199-204.
- (105) Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC. 2004. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg*, 187(3):398-402.
- (106) Stewart GD, O'Suilleabhain CB, Madhavan KK, Wigmore SJ, Parks RW, Garden OJ. 2004. The extent of resection influences outcome following hepatectomy for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*, 30(4):370-6.
- (107) Storck BH, Rutgers EJ, Gortzak E, Zoetmulder FA. 1991. The impact of the CUSA ultrasonic dissection device on major liver resections. *Neth J Surg*, 43(4):99-101.
- (108) Strasberg SM. 2005. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 12(5):351-5.



- (109) Sun HC, Qin LX, Wang L, Ye QH, Wu ZQ, Fan J, Tang ZY. 2005. Risk factors for postoperative complications after liver resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 4(3):370-4.
- (110) Tanaka S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Lee SH, Kubo S, Takemura S, Yamamoto T, Uenishi T, Kinoshita H. 2002. Incidence and management of bile leakage after hepatic resection for malignant hepatic tumors. *J Am Coll Surg*, 195(4):484-9.
- (111) Tanaka K, Shimada H, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. 2006. Outcome after hepatic resection versus combined resection and microwave ablation for multiple bilobar colorectal metastases to the liver. *Surgery*, 139(2):263-73.
- (112) Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. 2004. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery*, 136(3):650-9.
- (113) Topp SA, Hosch SB, Namdar T, Namdar L, Schulte am Esch J, Eisneberger CF, Peiper M, Knoefel WT. 2007. Neue Resektionstechniken im Bereich der Leberchirurgie – Erste Erfahrungen mit der radiofrequenzablation-unterstützten Leberresektion (Vortrag). Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 124. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. München, 2007.
- (114) Thasler WE, Bein T, Jauch KW. 2002. Perioperative effects of hepatic resection surgery on hemodynamics, pulmonary fluid balance, and indocyanine green clearance. *Langenbecks Arch Surg*, 387(7-8):271-5.
- (115) Tocchi A, Mazzoni G, Brozzetti S, Miccini M, Cassini D, Bettelli E. 2004. Hepatic resection in stage IV colorectal cancer: prognostic predictors of outcome. *Int J Colorectal Dis*, 19(6):580-5.
- (116) Van Damme B, Desmet VJ. 1985. Liver tumours associated with contraceptive hormonal treatment. *Acta Gastroenterol Belg*, 48(4):404-9.

- (117) Van de Kerkhove MP, de Jong KP, Rijken AM, de Pont AC, van Gulik TM. 2003. MARS treatment in posthepatectomy liver failure. *Liver Int*, 23(3):44-51.
- (118) Vilgrain V. 2005. Focal nodular hyperplasia. *Eur J Radiol*, 58(2):236-45.
- (119) Vollmar B, Glasz J, Leiderer R, Post S, Menger MD. 1994. Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion. *Am J Pathol*, 145(6):1421-31.
- (120) von Herbay A, Vogt C, Willers R, Haussinger D. 2004. Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. *J Ultrasound Med*, 23(12):1557-68.
- (121) Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. 2003. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 90(1):33-41.
- (122) Wiezer MJ, Meijer C, Wallast-Groenewoud HP, Tool AT, Prins HA, Houdijk AP, Beelen RH, Meijer S, Hack CE, van Leeuwen PA. 1999. Impaired leukocyte phagocytosis in patients undergoing hemihepatectomy for liver metastases. *Liver Transpl Surg*, 5(3):238-45.
- (123) Wolters U, Wolf T, Stutzer H. 1996. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth*, 77: 217.
- (124) Yamanaka N, Okamoto E, Oriyama T, Fujimoto J, Furukawa K, Kawamura E, Tanaka T, Tomoda F. 1994. A prediction scoring system to select the surgical treatment of liver cancer. Further refinement based on 10 years of use. *Ann Surg*, 219(4):342-6.
- (125) Yamashita Y, Hamatsu T, Rikimaru T, Tanaka S, Shirabe K, Shimada M, Sugimachi K. 2001. Bile leakage after hepatic resection. *Ann Surg*, 233(1):45-50.

- (126) Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Abdalla EK, Belghiti J. 2003. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl*, 9(9):18-25.

## 8. Anhang

### 8.1 Lebenslauf

Name:	<i>Barth</i>
Vorname:	<i>Diana</i>
Geburtsdatum:	<i>10. Dezember 1982</i>
Geburtsort:	<i>Erfurt</i>
Staatsangehörigkeit:	<i>Deutsch</i>
Grundschule:	<i>07. 1989 – 06. 1993</i>
Gymnasium Gerstungen – Abitur:	<i>07. 1993 – 06. 2001</i>
Studium der Humanmedizin: Friedrich-Schiller-Universität Jena	<i>10. 2001 – 12. 2007</i>
Ärztliche Vorprüfung (Physikum):	<i>08. – 09. 2003</i>
Ärztliche Prüfung (Staatsexamen):	<i>10. – 12. 2007</i>
Beruflicher Werdegang:	<i>Assistenzärztin – Klinik für Innere Medizin</i>

Wünschensuhl, April 2008

## 8.2 Danksagung

Mein allerherzlichster Dank gilt all denen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere:

- Herrn Prof. Dr. med. habil. U. Settmacher für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas und die gute Zusammenarbeit,
- Frau Dr. med. Bernadett Küpper und Herrn OA PD Dr. med. Arno Kornberg für die klinische Betreuung, die konstruktive Kritik und für die vielen wertvollen Anregungen,
- Herrn Dr. Jürgen Vogel und Frau Dr.-Ing. Hoyer für die hilfreichen Ratschläge zur Statistik,
- meiner Familie und meinem Partner für die liebevolle Unterstützung, ohne die mir die Verwirklichung meiner Ziele nur schwer möglich gewesen wäre.

### 8.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. habil. U. Settmacher, Herr OA PD Dr. med. Arno Kornberg, Frau Dr. med. Bernadett Küpper,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Wünschensuhl, April 2008